



UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**“DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA Y SU RELACIÓN CON
CREATININA SÉRICA Y MICROALBUMINURIA COMO INDICADOR DE
DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS DEL
CENTRO MÉDICO DONUM”**

Tesis previa a la obtención del
Título de Bioquímico Farmacéutico

AUTORES:

Paúl Alfredo Burbano Sigüenza

Claudia Vanessa Sánchez Correa

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Nancy Graciela Chérrez Verdugo. Msc

CUENCA - ECUADOR

2013

RESUMEN

El objetivo fue determinar la Paratohormona como indicador de disminución de la función renal, relacionándola con otros índices, como la Creatinina y la Microalbuminuria.

Estudio descriptivo, correlacional, no experimental, de corte transversal realizado durante el periodo mayo-junio de 2013. Se tomó un total de 70 muestras de manera directa e intencional, con un periodo de diagnóstico de hasta 10 años. Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio de Atención al Público y el Laboratorio de Análisis Clínico de la Universidad de Cuenca. Los resultados obtenidos fueron almacenados en una base de datos en el programa MICROSOFT EXCEL v. 2007 y procesados en el paquete estadístico SPSS STATISTICS v. 17.0. En la muestra la edad promedio fue 59,38 años con predominio del género femenino (64%), el 68% presentó normalidad en las determinaciones, el 32% tuvo valores alterados del cual 2 pacientes con 9 y 10 años de diagnóstico demostraron todos los parámetros elevados. Los grupos control positivo y negativo confirmaron valores elevados y normales respectivamente. La muestra fue dividida en dos grupos, grupo 1 (1 a 5 años de diagnóstico) y grupo 2 (6 a 10 años de diagnóstico), el análisis se realizó de manera separada en cada grupo, ambos fueron estadísticamente comparables ($p > 0.05$). Las medias de las variables del grupo 2 fueron mayores a las del grupo 1. La asociación PTH-Creatinina se presentó en el grupo 1 ($p < 0.05$) pero no en el grupo 2 ($p > 0.05$), se descartaron las asociaciones PTH-Microalbuminuria y PTH-Años de diagnóstico para los dos grupos ($p > 0.05$).

Palabras clave: Paratohormona, Creatinina, Microalbuminuria, Diabetes, Función Renal.

ABSTRACT

The objective was determinate the Parathyroid hormone (PTH) as an indicator of renal function decrease, in relation to other indicators, such as Creatinine and Microalbuminuria.

A descriptive, co-relational, non experimental, and cross-sectional study during the period May-June 2013. It took a total of seventy direct and intentional samples, who have been diagnosed over a period of ten years as study group. The samples were processed in the Laboratory of Public Service and Clinical Analysis Laboratory of the University of Cuenca. The results were filed on in a database in the program MICROSOFT EXCEL v. 2007 and processed with SPSS STATISTICS V. 17.0. From the taken sample, the average age was 59, 38 years with a predominance of the female gender (64 %), the 68% presented normality in the determinations, 32% had altered values which 2 patients with 9 and 10 years of diagnosis presented all parameters high. The positive and negative control groups confirmed elevated and normal values respectively. The sample was divided into two groups: group 1 (1 to 5 years of diagnosis) and group 2 (6 to 10 years of diagnosis), the analysis was performed separately in each group, both were statistically comparable ($p > 0.05$). The averages of the variables in group 2 were higher than those in group 1. The association PTH-Creatinine was presented in group 1 ($p < 0.05$) but not in group 2 ($p > 0.05$), the associations PTH- Microalbuminuria and PTH-Years and diagnosis were discarded for the two groups ($p > 0.05$).

Key Words: Parathyroid hormone, Creatinine, Microalbuminuria, Diabetes, Renal Function.

ÍNDICE

1. MARCO TEÓRICO	16
1.1. GLÁNDULA PARATIROIDE	16
1.1.1. ANATOMÍA	16
1.1.2. FUNCIÓN.....	17
1.2. PARATOHORMONA.....	18
1.2.1. ESTRUCTURA QUÍMICA	18
1.2.2. SÍNTESIS Y LIBERACIÓN	18
1.2.3. MECANISMO DE ACCIÓN	20
1.2.4. FUNCIÓN.....	22
1.2.5. FISIOPATOLOGÍA	23
1.2.6. CATABOLISMO	24
1.3. PTH: RELACIÓN CON LA FUNCIÓN RENAL.....	25
1.3.1. ANATOMÍA DEL RIÑÓN.....	25
1.3.2. FISIOLOGÍA DEL RIÑÓN	25
1.3.3. CONTROL RENAL DEL CALCIO.....	26
1.3.4. EFECTO DE LA PTH EN EL RIÑÓN.....	28
1.4. DIABETES	29
1.4.1. DEFINICIÓN	29
1.4.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	30
1.4.3. CLASIFICACIÓN.....	30
1.4.4. DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)	32
1.4.5. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)	33
1.4.6. DIAGNÓSTICO	33
1.4.7. TRATAMIENTO	34

1.4.8.	COMPLICACIONES RENALES	35
1.4.8.1.	PATOGÉNESIS	36
1.4.8.2.	ALTERACIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES	37
1.4.8.3.	CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA	38
1.4.8.4.	PTH EN ESTADIOS INICIALES DE NEFROPATÍA DIABÉTICA.....	39
1.4.9.	OTRAS COMPLICACIONES	40
1.4.9.1.	OFTALMOLÓGICAS: RETINOPATÍA DIABÉTICA	40
1.4.9.2.	NEUROLÓGICAS: NEUROPATÍA DIABÉTICA	40
1.4.9.3.	HIPERTENSIÓN ARTERIAL.....	41
2.	METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	42
2.1.	ÁREA DE ESTUDIO.....	42
2.2.	DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN	42
2.3.	MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	42
2.3.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN	43
2.3.2.	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	43
2.4.	TOMA Y MANEJO DE LA MUESTRA	43
2.5.	MÉTODOS ANALÍTICOS	44
2.5.1.	DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA	44
2.5.1.1.	MÉTODO DE QUIMIOLUMINISCENCIA (QL)	44
2.5.1.2.	CALIBRACIÓN DEL EQUIPO Y PROCEDIMIENTO.....	45
2.5.1.3.	VALORES REFERENCIALES	45
2.5.2.	DETERMINACIÓN DE CREATININA SÉRICA.....	45
2.5.2.1.	MÉTODO COLORIMÉTRICO	46
2.5.2.2.	PROCEDIMIENTO.....	46
2.5.2.3.	VALORES REFERENCIALES	46
2.5.3.	DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA	46
2.5.3.1.	MÉTODO INMUNOCROMATOGRÁFICO	46



2.5.3.2. PROCEDIMIENTO.....	47
2.5.3.3. VALORES REFERENCIALES	47
3. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	48
3.1. BASE DE DATOS ESTADÍSTICA	48
3.2. ANÁLISIS.....	52
DISCUSIÓN.....	64
CONCLUSIONES	66
RECOMENDACIONES	68
BIBLIOGRAFIA	69
ANEXOS.....	75



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, **CLAUDIA VANESSA SÁNCHEZ CORREA**, autora de la tesis "**DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA Y SU RELACIÓN CON CREATININA SÉRICA Y MICROALBUMINURIA COMO INDICADOR DE DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS DEL CENTRO MÉDICO DONUM**", reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de **BIOQUÍMICA FARMACÉUTICA**. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 17 de septiembre de 2013



CLAUDIA VANESSA SÁNCHEZ CORREA

1104494750

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, **PAÚL ALFREDO BURBANO SIGÜENZA**, autor de la tesis **"DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA Y SU RELACIÓN CON CREATININA SÉRICA Y MICROALBUMINURIA COMO INDICADOR DE DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS DEL CENTRO MÉDICO DONUM"**, reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este requisito para la obtención de mi título de **BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**. El uso que la Universidad de Cuenca hiciere de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 17 de septiembre de 2013



PAÚL ALFREDO BURBANO SIGÜENZA

0104775481

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, **PAUL ALFREDO BURBANO SIGÜENZA**, autor de la tesis "DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA Y SU RELACIÓN CON CREATININA SÉRICA Y MICROALBUMINURIA COMO INDICADOR DE DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS DEL CENTRO MÉDICO DONUM", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 17 de septiembre de 2013



PAUL ALFREDO BURBANO SIGÜENZA

0104775481

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador

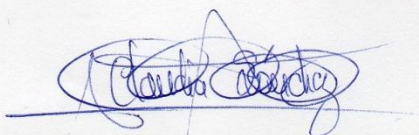


UNIVERSIDAD DE CUENCA

Fundada en 1867

Yo, **CLAUDIA VANESSA SÁNCHEZ CORREA**, autora de la tesis
"DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA Y SU RELACIÓN CON
CREATININA SÉRICA Y MICROALBUMINURIA COMO INDICADOR DE
DISMINUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS DEL
CENTRO MÉDICO DONUM", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos
expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su
autor/a.

Cuenca, 17 de septiembre de 2013



CLAUDIA VANESSA SÁNCHEZ CORREA

1104494750

Cuenca Patrimonio Cultural de la Humanidad. Resolución de la UNESCO del 1 de diciembre de 1999

Av. 12 de Abril, Ciudadela Universitaria, Teléfono: 405 1000, Ext.: 1311, 1312, 1316

e-mail cdjbv@ucuenca.edu.ec casilla No. 1103

Cuenca - Ecuador

AGRADECIMIENTO

"Dios no manda cosas imposibles, sino que, al mandar lo que manda, te invita a hacer lo que puedas y pedir lo que no puedas y te ayuda para que puedas."

San Agustín

Extendemos nuestros sinceros agradecimientos a:

A nuestras familias por su apoyo incondicional a lo largo de nuestra formación académica.

Dra. Graciela Chérrez por su compromiso, dedicación y orientación en el desarrollo de nuestra tesis.

Dr. Edison Mogollón y Dra. Blanca Mejía por permitirnos hacer uso de las instalaciones de la Fundación DONUM y por el apoyo brindado.

Laboratorio de Atención al Público y Dra. Norma Cedillo por su colaboración durante la práctica de la tesis.

Dra. Maritza Martínez y Dra. Paola Cabrera, por su aporte en el desarrollo de la estadística del presente trabajo.

Nuestros maestros por impartirnos sus conocimientos y experiencias a lo largo de nuestra carrera universitaria.

Paúl y Claudia.

DEDICATORIA

A mi madre amada, quien con su infinito amor y dulzura me forjo por las sendas del camino del bien, gracias te doy madre querida por tu paciencia, bondad y por la educación que me has dado que han hecho de mi un hombre honesto y sincero.

A mi padre, sinónimo de sabiduría, gracias por las vivencias compartidas que me han ayudado a desenvolverme como persona.

A mis queridas hermanas, Diana y María gracias amigas mías por estar siempre a mi lado y cuidarme cada una a su manera, forman parte fundamental de mi corazón.

Por supuesto a mis amigos y compañeros que me supieron enseñar ese lado diferente de la vida, les estoy eternamente agradecido.

La perseverancia es la llave maestra que nos abre las puertas hacia el triunfo.

Paúl.

DEDICATORIA

A mi hijo, mi pequeño David, porque su sonrisa basta para iluminar mi vida, porque sus besos son la alegría de mi alma, porque él es el motor que impulsa mi andar, es él mi entera razón de ser.

A Xavier, mi esposo, mi compañero y amigo por su inmenso amor, por su comprensión y apoyo, porque sus brazos son mi refugio, por darme día tras día lo mejor de sí.

A mis padres, Marco y Beatriz, por ser incondicionales, por no escatimar esfuerzos para darme la correcta formación y educación, porque son el mejor ejemplo de humildad, responsabilidad y superación que Dios me pudo haber dado.

A mis hermanos, Paola y Emilio, mis niños adorados, por los hermosos recuerdos de nuestras vivencias, porque juntos logramos que nuestra familia sea un verdadero hogar, porque espero ser para ellos un buen ejemplo de vida.

A mi familia política, y demás familiares, por su apoyo y sus consejos, porque todos han contribuido a mi formación no solo académica sino también personal.

A mis amigos y compañeros, porque siempre estuvimos juntos dándonos ánimos para cumplir con nuestros sueños y objetivos.

Claudia Vanessa.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus se encuentra dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles que más impacto representa para nuestra sociedad no solo por la carga emocional y patológica que crea en el individuo, sino también por los altos costos económicos que el tratamiento implica, dada la amplia variedad de complicaciones que se dan a consecuencia de su inadecuado manejo.¹

En la actualidad la incidencia correspondiente a la Diabetes Mellitus en la provincia del Azuay (3.749 casos nuevos en el 2012) la convierte en un problema de salud pública que a más de afectar a la persona que la desarrolla involucra a toda su familia pues todos deben contribuir a generar un ambiente que permita al afectado llevar su vida lo más sana posible.²

La complicación renal es uno de los grandes problemas, aunque no único, de morbilidad y mortalidad que se presenta en aquellos pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus, sea esta de tipo I o II, ya que en ambas patologías sin importar la etiología a medida que avanza la enfermedad se produce una disminución de la función renal debido a las alteraciones morfológicas que el exceso de glucosa en sangre provoca en las nefronas.³ Esto podría ser consecuencia de un deficiente control de los diabéticos resultado del incumplimiento de la terapia farmacológica y/o el descuido en el régimen dietario y estilo de vida.⁴

En las pruebas de rutina los parámetros de control que se determinan en pacientes diabéticos son Glicemias y Hemoglobina Glicosilada; a medida que avanza la enfermedad y decae la función renal, se incluyen pruebas como Urea, Creatinina y Microalbuminuria. Sin embargo la Paratohormona puede incluirse como parámetro indicador de estadios tempranos de Insuficiencia Renal puesto que se encuentra elevada en etapas iniciales de esta complicación independientemente de la hipocalcemia.^{5,8}

La cuantificación de Paratohormona en pacientes con Diabetes Mellitus puede indicar el estado de su función renal, asociándola con otros indicadores que confirmen afección renal como Microalbuminuria y Creatinina.



Por lo expuesto anteriormente, este estudio está encaminado a determinar la relación entre dichos parámetros, permitiendo que la hormona sea tomada como un parámetro indicador de deterioro renal, lo que justifica la elaboración del presente trabajo.

CAPÍTULO 1

1. MARCO TEÓRICO

1.1. GLÁNDULA PARATIROIDE

1.1.1. ANATOMÍA

Las paratiroides (para = al lado) son unas glándulas pequeñas aplanadas de color amarillo o mostaza y generalmente de forma ovoide (similares a unas lentejas) que se sitúan en la cara posterior de la cápsula de cada lóbulo de la glándula tiroides. En general hay una glándula paratiroide superior y una inferior adosadas a cada lóbulo tiroideo, para dar un total de cuatro que es lo normal en la mayor parte de la población, pero un 5%, aproximadamente, tienen más de cuatro, y algunos sólo tienen dos.^{7, 8,9}

Las glándulas paratiroides superiores habitualmente se localizan 1cm más arriba del punto de entrada de las arterias tiroides, mientras que las inferiores suelen encontrarse 1cm más abajo del mismo punto de referencia.⁸

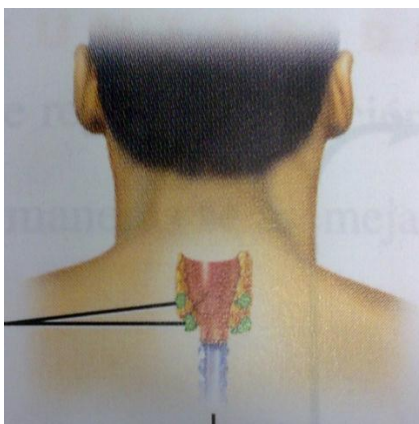


Figura 1.1. Ubicación de las glándulas paratiroides

Fuente: Principios de Anatomía y Fisiología. Tortora G. y Derrickson B., (2006)

Las glándulas paratiroides superiores son de localización un poco más constante que las inferiores, se sitúan con frecuencia a nivel del borde inferior

del cartílago cricoides. Normalmente, las glándulas paratiroides inferiores suelen estar cerca de los polos inferiores de la glándula tiroides, aunque estas no siempre están ubicadas en el mismo lugar.⁸

1.1.2. FUNCIÓN

Las glándulas paratiroides contienen dos clases de células epiteliales. Las células más numerosas llamadas principales son las que cumplen con la función de la glándula, es decir, la producción de hormona paratiroidea (PTH) también llamada paratohormona. Se desconoce la función del otro tipo de células llamadas oxífilas, aunque se cree que son células principales modificadas o vacías ya que no secretan hormona.^{7,10}

Para que la glándula produzca PTH necesita reconocer el descenso de la concentración plasmática de calcio. El nivel de calcio extracelular es detectado por receptores sensores de calcio, los cuales se encuentran ubicados en la membrana plasmática de las células paratiroides. Este receptor es una proteína que tiene las características de los Receptores Acoplados a Proteínas G (GPCR). La hipocalcemia, actuando sobre dicho sensor, pone en marcha señales intracelulares, como el Adenosín Monofosfato cíclico (AMPc), que estimulan la producción de PTH, por el contrario al subir la calcemia el sensor inhibe la producción de PTH.^{11, 12}

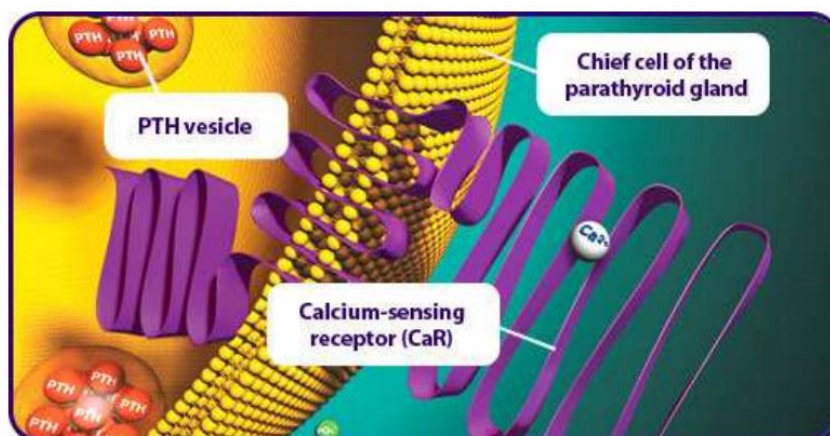


Figura 1.2. Sensor receptor de Calcio acoplado a proteína G situado en la membrana de la célula paratiroide.

Fuente: PTH: Métodos de determinación. Márquez Eva, (2008)

1.2. PARATHORMONA

1.2.1. ESTRUCTURA QUÍMICA

La PTH es un péptido monocatenario de 84 aminoácidos (aa) con un peso de 9500 Da, su precursor inmediato es la proPTH que difiere de la hormona por tener una extensión hexapéptido amino-terminal muy básica. El producto de gen primario y precursor inmediato para la proPTH es la preproPTH de 115 aa, esta difiere de la proPTH porque tiene una extensión amino-terminal de 25 aa adicional que, como las otras secuencias líder o de señal, es hidrofóbica. Basta que la fracción amino-terminal de PTH₍₁₋₃₄₎ esté conservada para que la molécula ejerza sus acciones biológicas, de esta fracción, la región PTH₍₂₅₋₃₄₎ se encarga principalmente de la unión al receptor.^{11, 13, 14}

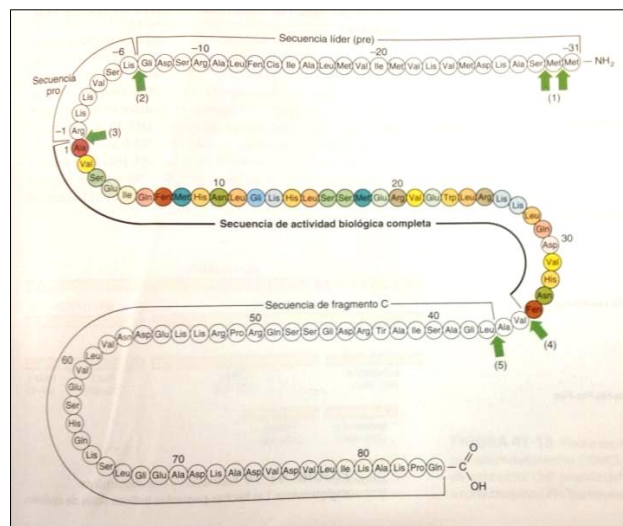


Figura 1.3. Secuencia peptídica de la PTH

Fuente: Harper Bioquímica Ilustrada. Harper, (2009)

1.2.2. SÍNTESIS Y LIBERACIÓN

Las células paratiroides poseen diversos mecanismos para adaptarse a las mayores necesidades en la producción de PTH. En minutos pueden secretar hormona preformada, en reacción a la hipocalcemia. En segundo lugar, en término de horas, la hipocalcemia sostenida induce síntesis ribosómica de

PTH. Por último, por la estimulación a largo plazo, en sólo unos días la replicación celular agranda la masa de la glándula.¹³

La producción de PTH inicia con la transcripción del gen que da lugar a la síntesis de una molécula de Ácido Ribonucleico (RNA). Mediante poliadenilación y splicing a nivel del núcleo, el transcrito primario se convierte en RNA mensajero (mRNA) maduro. Finalmente, una vez que el mRNA maduro alcanza el citoplasma, tiene lugar la síntesis peptídica a nivel ribosómico. Este es un proceso complejo en el que participan los tres tipos de RNA: de transferencia (tRNA), ribosomal (rRNA) y mRNA, cabe mencionar que un mRNA puede ser leído por numerosos ribosomas, formando un polisoma, lo que aumenta el rendimiento ya que se construyen numerosas cadenas peptídicas a partir de un solo mRNA. El péptido así formado es la preproPTH de 115 aa que debe sufrir dos cortes en su cadena. El primero se da a nivel del retículo endoplasmático donde pierde los primeros 25 aa correspondientes al péptido señal, de manera que se transforma en una prohormona de 90 aa, luego ingresa al aparato de Golgi para perder los siguientes 6 aa con lo que finalmente se obtiene el péptido maduro; es decir, la hormona PTH de 84 residuos. Los dos cortes se dan en el extremo amino-terminal de la cadena.^{5,}

11

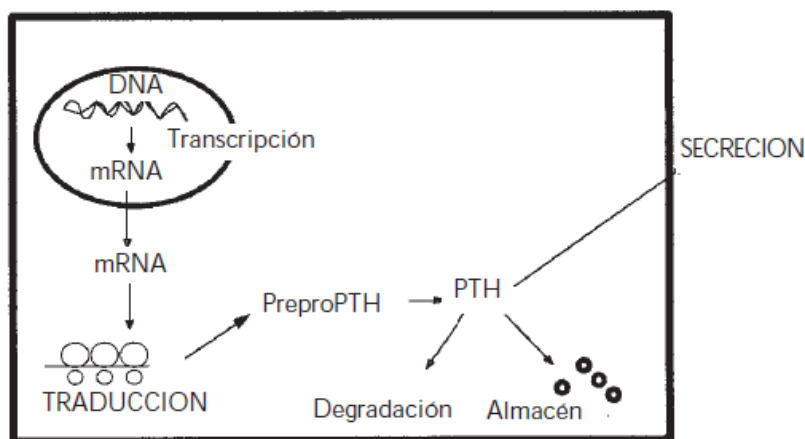


Figura 1.4. Síntesis y secreción de PTH

Fuente: Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH. Rodríguez M., (1995)

La secreción de PTH aumenta hasta cinco veces como máximo por encima de la secreción basal, cuando el calcio desciende hasta valores de 1,9 a 2 mmol/L (7,5 a 8 mg/dl). La fracción ionizada de calcio sanguíneo es el determinante principal para la secreción basal hormonal. Una deficiencia acentuada de magnesio intracelular disminuye la secreción de PTH.¹³

El calcio del líquido extracelular controla la secreción de PTH al entrar en interacción con el sensor de este ion, un receptor para el que los iones de calcio actúan como ligandos. Este receptor es un miembro de la superfamilia GPCR que se caracteriza por un gran dominio extracelular, que presenta predominantemente aa ácidos, adecuado para pinzar a la pequeña molécula ligando. El receptor se encuentra en las glándulas paratiroides y en las células C de la tiroides, así como en otros sitios como cerebro y riñón. La estimulación por las concentraciones elevadas de calcio suprime la secreción de PTH. La PTH es empaquetada en gránulos para su almacenamiento y liberación, o degradada ya que existen escasos depósitos al interior de la glándula.^{5, 11, 13}

1.2.3. MECANISMO DE ACCIÓN

La PTH, como se ha mencionado, presenta estructura proteica y no tiene la capacidad de difundir a través de la bicapa lipídica de la membrana plasmática para ejercer su acción, por tanto necesita unirse a un receptor específico que sobresale de la superficie de la célula blanco provocando una señal intracelular que genera un segundo mensajero que será el que cause el efecto homeostático en la célula diana.⁷

Se han descrito 2 tipos de receptores, PTH1R y PTH2R, y uno adicional en peces, PTH3R. El PTH1R pertenecen al grupo de receptores tipo 2 de la familia de la proteína G que incluyen los receptores de calcitonina, glucagón, secretina y otros péptidos. El PTH1R se localiza en las células del túbulo contorneado del riñón, vejiga, cartílagos, hueso, intestinos, aorta, cerebro y músculos. El PTH2R cuyo mecanismo de acción no está bien dilucidado, ya que demuestra estimulación mínima o nula en la síntesis de un segundo mensajero en respuesta a la PTH, se expresa en tejidos cerebral, pancreático, células

parafoliculares de la tiroides, células del endotelio vascular, intestinos y testículos. El ligando endógeno de este receptor es una estructura diferente a la PTH, es un péptido hipotalámico de 39 aa, denominado Péptido Infundibular Tubular (TIP-39), que guarda una relación muy lejana con la PTH. Los peces cebra contienen además un tercer receptor PTH3R con mayor semejanza al PTH1R que al PTH2R de pez, demostrando la conservación evolutiva del receptor.^{13,15, 16}

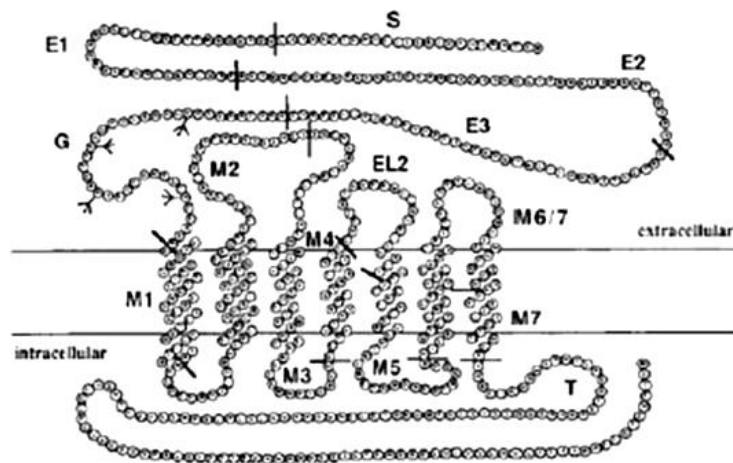


Figura 1.5. Representación del receptor humano para la PTH y su organización genética, realizada por Jüppner y col en 2000.

Fuente: Revisión histórica de la fisiología de las glándulas paratiroides.

Vassallo Miguel, (2010)

El PTH1R consiste en un receptor con una extensa porción amino-terminal a nivel extracelular que interviene en la unión a la hormona, 7 dominios transmembranales en forma de hélice y una proteína G (Gs o Gq) en el interior de la célula asociada al dominio carboxi-terminal.¹⁵

El complejo hormona-receptor (PTH-PTH1R) activa por un lado a la proteína G del grupo "s" que a su vez activa a la enzima adenilatociclasa (AC) que convierte el Adenosín trifosfato (ATP) en AMPc, el segundo mensajero, típico aunque no único. El AMPc activa la proteincinasa A (PKA), que fosforila a

otras proteínas celulares activándolas o inactivándolas. Por otro lado, el complejo puede activar a la proteína G del grupo "q" que activa a la fosfolipasa C (PLC) que actúa sobre el fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2) y el agua para generar inositol 3 fosfato (IP_3) y diacilglicerol (DAG). El IP_3 viaja al citosol y se une a un receptor en las vesículas de calcio, lo que provoca su apertura y la liberación del catión, el DAG activa a la proteincinasa C (PKC) que, al igual que la anterior, tiene la función de fosforilar proteínas. Las proteínas fosforiladas y el calcio son los que provocan las reacciones químicas que producen respuestas fisiológicas.^{7, 12, 17}

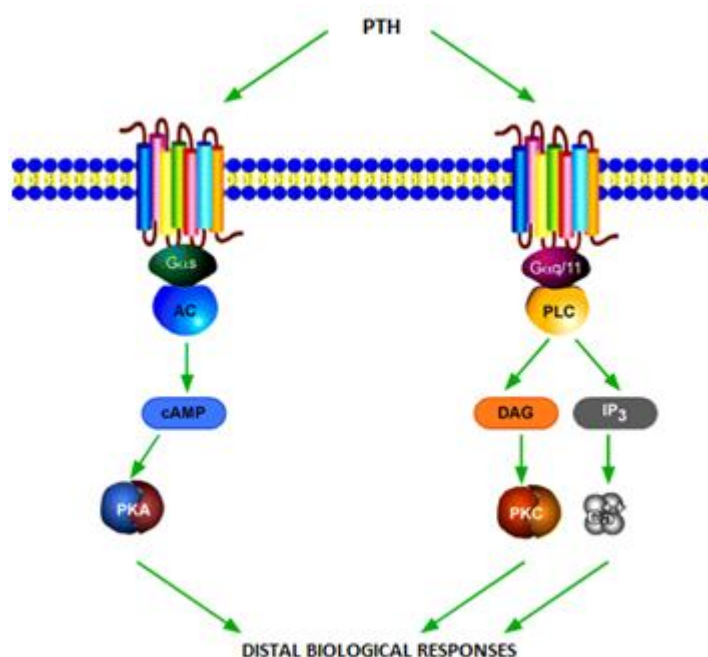


Figura 1.6. Mecanismos de acción de la PTH en la respuesta biológica

Fuente: PTH (1-84)/PTH (7-84): a balance of power. Friedman, P. y W. Goodman, (2006)

1.2.4. FUNCIÓN

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular dentro del estrecho margen normal. La hormona actúa directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino, a través de sus efectos en la síntesis de calcitriol, para elevar las

concentraciones de calcio en el suero; a su vez la producción de PTH está regulada por la concentración de calcio ionizado. Toda tendencia hacia la hipocalcemia queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH, que provoca los siguientes efectos. ¹³

- Aumenta la disolución del mineral óseo, lo que va seguido de mayor flujo de calcio desde el hueso hasta la sangre.
- Disminuye la eliminación renal de calcio, con lo que devuelve al líquido extracelular mayor proporción de calcio filtrado en el glomérulo.
- Aumenta la eficiencia de la absorción del calcio en el intestino al estimular la producción de calcitriol. ¹³

Las acciones renales de la hormona se ejercen a múltiples niveles, como la inhibición del transporte de fosfato, el incremento de la reabsorción de calcio y la estimulación de la 1α -hidroxilasa. ¹³

La PTH tiene múltiples acciones sobre el hueso, en minutos se observan los cambios de la liberación del calcio óseo regulados por la PTH, cada día se intercambian hasta 12 mmol (500mg) de calcio entre el líquido extracelular y el hueso y el principal efecto de la PTH incide en este intercambio, si su acción se prolonga aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos y se acelera el remodelamiento óseo. ¹³

1.2.5. FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de la glándula paratiroides se basa en el decremento o incremento de su función, lo que se conoce como hipoparatiroidismo e hiperparatiroidismo respectivamente. ¹¹

El hipoparatiroidismo (hipofunción de las glándulas paratiroides) es una patología que se caracteriza por una disminución en la secreción de PTH, disminución de la calcemia y aumento de la fosfatemia. La causa más frecuente de hipoparatiroidismo es la tiroidectomía. Otras causas son la paratiroidectomía o la radioterapia cervical, en estos casos el antecedente de la cirugía es de utilidad para el diagnóstico clínico. También la infiltración de la glándula paratiroidea por células neoplásicas, sarcoidosis o amiloidosis son

causas a tener en cuenta. Otras causas son los defectos genéticos, como el síndrome de DiGeorge.^{9, 11}

Independientemente de la causa, la hipocalcemia es la manifestación principal y produce excitabilidad de los nervios, desencadenando irritabilidad con cambios bruscos de humor, cefaleas y estados de ánimo depresivos o tics y espasmos musculares, e incluso arritmias cardíacas. Según el periodo evolutivo del cuadro de hipoparatiroidismo, este puede ser asintomático, latente o sintomático.⁹

Los pacientes con hiperparatiroidismo (hiperfunción de las glándulas paratiroides) se caracterizan por presentar niveles plasmáticos elevados de PTH, elevación de la calcemia y disminución de la fosfatemia. El hiperparatiroidismo puede ser de causa primaria, secundaria o terciaria.^{9, 11}

La causa más frecuente de hiperparatiroidismo primario es el adenoma paratiroideo. Otras causas son la hiperplasia de la glándula paratiroidea, hiperparatiroidismo primario esporádico, síndromes hereditarios y otros.^{11, 18}

La insuficiencia renal crónica es la principal causa de hiperparatiroidismo secundario y es más severo que en las originadas por otras causas de hipocalcemia, induce cambios morfológicos en las células paratiroides precozmente con la consecuente alteración en la segregación de la hormona. Además provoca un aumento excesivo de la resorción ósea, mala mineralización del hueso, calcificación de algunos tejidos blandos, osteítis fibrosa quística y osteomalacia.^{11, 18}

El hiperparatiroidismo terciario se da en pacientes que tuvieron un trasplante de riñón exitoso, en los que a pesar de dicho trasplante los valores de PTH no se normalizan.^{11, 18}

1.2.6. CATABOLISMO

La catálisis de la PTH se da por digestión proteolítica, liberándose fragmentos amino-terminales y carboxi-terminales muy específicos. Varias enzimas proteolíticas, entre ellas catepsina B y D, se han identificado en el tejido paratiroideo. La catepsina B divide la PTH en dos fragmentos: PTH₍₁₋₃₆₎ y PTH₍₃₇₋₈₄₎, de estas la última no se degrada más. La PTH₍₁₋₃₆₎ se degrada con

rapidez y de manera progresiva hacia dipéptidos y tripéptidos. Casi toda la proteólisis de la PTH ocurre dentro de la glándula, pero varios estudios confirman que la PTH, una vez secretada, se degrada de modo proteolítico en otros tejidos, en particular el hígado, mediante mecanismos similares. En la sangre la eliminación de la hormona de 84 residuos es más rápida que la eliminación de los fragmentos de la misma, lo que implica que la interpretación de los radioinmunoanálisis está influenciada por la naturaleza de los fragmentos de péptidos que son detectados por los anticuerpos.^{14, 16}

1.3. PTH: RELACIÓN CON LA FUNCIÓN RENAL

1.3.1. ANATOMÍA DEL RIÑÓN

Los riñones son un par de órganos glandulares localizados a cada lado de la columna vertebral en posición retroperitoneal a nivel de la última vértebra torácica. La unidad funcional del riñón se llama nefrona y se calcula que existen alrededor de un millón de las mismas en cada riñón. En la nefrona distinguimos una zona donde se realiza la filtración, el glomérulo, y otra donde se da el intercambio de sustancias, los túbulos, de los cuales tenemos uno proximal y uno distal unidos por el asa de Henle que terminan en el túbulo colector.^{7, 19}

El glomérulo es un conjunto de capilares de 0.2mm de diámetro ubicados en el espacio de Bowman y dispuestos alrededor del mesangio el cual actúa de sostén en el centro de cada lobulillo, las células mesangiales están separadas del epitelio por la membrana basal. La pared capilar está formada por el endotelio y perforado por ventanas o poros, la membrana basal es una lámina densa, rodeada de dos capas protectoras, cuya misión es actuar de barrera para evitar que las proteínas penetren en el ultrafiltrado.²⁰

1.3.2. FISIOLÓGÍA DEL RIÑÓN

Los riñones son esenciales para la eliminación de productos de desecho, tienen además una función endocrina, participando en la regulación del

metabolismo mineral y óseo (vitamina D), en la hematopoyesis (eritropoyetina) y en la función adrenal (renina) ¹⁰

La formación de la orina se realiza a dos niveles: glomerular y tubular.

El glomérulo, que es la porción inicial de cada nefrona, se encarga de filtrar la sangre permitiendo el paso de agua y sustancias de bajo peso molecular mientras que retiene los componentes de mayor tamaño como proteínas y células, su membrana basal posee carga negativa dando origen a tamaños de exclusión que dependerán de la carga de la molécula, de este modo para moléculas con carga negativa como la albúmina, el tamaño de exclusión será de 1.8nm y para componentes con carga positiva como la IgG, el tamaño será de 4.5nm. ²¹

En la afección renal, en la cual hay hipertrofia del mesangio, suele dañarse la carga negativa normal de la membrana basal glomerular, propiciando que la albúmina con un radio de 3.6 nm filtre por ella. ²¹

Si la filtración glomerular se encuentra estable, 180 litros de plasma filtrado alcanzan la porción proximal del túbulo cada día, dicho filtrado posee componentes esenciales que deben ser recuperados por el túbulo, además éste debe reabsorber agua, electrolitos y ajustar la excreción de bicarbonato e ion hidrógeno, procedimientos mediante los cuales se mantiene estable la homeostasis hidroelectrolítica y ácido-base. ²¹

1.3.3. CONTROL RENAL DEL CALCIO

Es poco frecuente hablar de PTH sin mencionar al calcio puesto que los riñones normalmente excretan entre 100 y 200 mg/día de dicho catión constituyendo la orina el medio por el que se pierde mayoritariamente calcio en condiciones fisiológicas normales, otra manera de perder calcio es a través del sudor. La PTH y la Vitamina D3 activa consiguen concentraciones de calcio libre en el espacio extracelular en un valor próximo a 1,25umol/L. ²¹

El calcio extracelular es controlado a nivel glomerular y tubular, el glomérulo filtra a diario 10g de calcio, de los cuales se reabsorbe un 97-98% en los

distintos tramos del túbulo renal lo que coincide con la cantidad eliminada por la orina, puesto que 9.8 gramos son reabsorbidos y 0.2g (200mg/día) son excretados por orina. En los diferentes segmentos del túbulo renal se reabsorbe el calcio de la siguiente manera: 60 – 65% en el túbulo proximal, el 20 – 25% en la rama ascendente del asa de Henle, el 10% en el túbulo distal y el resto en el túbulo colector.²²

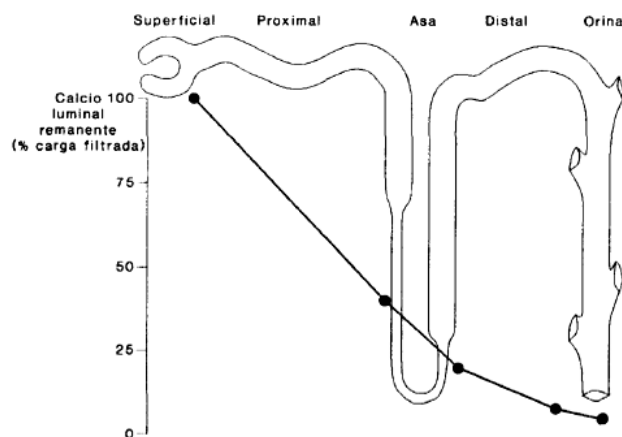


Figura 1.7. Reabsorción del calcio representada a lo largo de la nefrona.

Fuente: Papel del riñón y de la proteína relacionada con la Paratohormona en la Hipercalcemia asociada al tumor de Walker 256 en la rata. Pedrero F, (1994)

La reabsorción del calcio en las distintas partes del túbulo renal se da por los mecanismos siguientes:

En el túbulo proximal hay permeabilidad elevada para el calcio muy similar a la del sodio, la reabsorción de sodio y agua genera cierta energía para arrastrar consigo al calcio, además existe en esta sección del túbulo un transporte activo de calcio en ausencia de sodio lo que implica la existencia de un intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$, además la PTH tiene una posible influencia sobre este proceso de transporte activo de calcio.²²

En las ramas descendentes y ascendentes del asa de Henle, la absorción del calcio no es del todo clara y no existe un transporte neto de calcio relevante.²²

La porción distal del túbulo renal lleva a cabo la reabsorción de calcio mediante transporte activo en contra de un gradiente electroquímico, dicho transporte es independiente del sodio y regulado por PTH y posiblemente intervenga el calcitriol. Este túbulo posee cuatro segmentos, de los cuales el más importante es el granular donde existen receptores para PTH acoplados a AC.²²

1.3.4. EFECTO DE LA PTH EN EL RIÑÓN

La PTH en el riñón produce reabsorción de calcio, es decir no deja que se elimine por la orina, y en contraste elimina fosfato, en el hueso libera calcio al líquido extracelular, además promueve la actividad de la 1 α -hidroxilasa que convierte el calcidiol a su metabolito más activo el calcitriol, de esta forma se normaliza el calcio. Por tanto observamos que un aumento de PTH genera también un incremento de síntesis de calcitriol.^{21, 23}

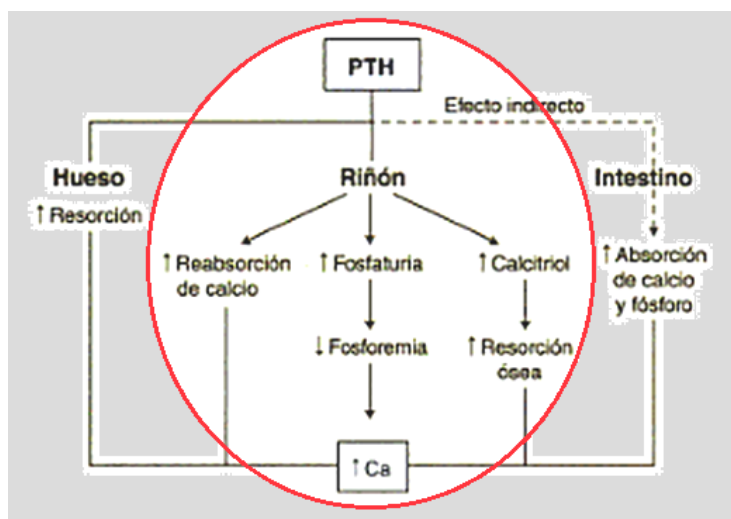


Figura 1.8. Efectos homeostáticos de la PTH

Fuente: Nefrología Clínica. Avendaño Hernando, (2003)

En contraste, en la disminución de la función renal, las alteraciones estructurales llevan a una disminución de la filtración glomerular de fosfatos aumentando su concentración plasmática e impidiendo que el hueso libere material óseo a la circulación, por otro lado hay descenso de los niveles de calcitriol debido a que aminora la expresión de 1 α -hidroxilasa en el túbulo proximal, lo que reduce la absorción intestinal de calcio, en ambos casos se

produce disminución de la concentración de catión. La hipocalcemia generada es detectada por los receptores sensores de calcio, poniendo en marcha los mecanismos que promueven la producción de PTH. Dichos factores y la progresiva insuficiencia renal se correlaciona con el aumento de los niveles de PTH.^{5, 24, 25}

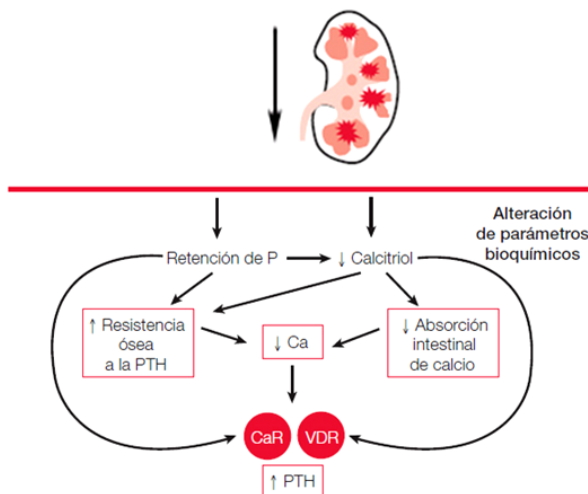


Figura 1.9. Efecto de la disminución de la función renal.

Fuente: Alteraciones del metabolismo mineral en la enfermedad renal crónica.

Torregrosa, V. y V. Lorenzo, (2012)

Estudios realizados en pacientes con Insuficiencia Renal mencionan que en estadios iniciales de esta patología existe incremento de PTH.⁵

1.4. DIABETES

1.4.1. DEFINICIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un síndrome con trastornos metabólicos caracterizado por la hiperglucemia. La DM se presenta de diversas maneras debido a una compleja interacción entre genética y factores ambientales. Entre los factores que contribuyen a la hiperglucemia están deficiente secreción de insulina, decremento del consumo de glucosa, aumento de la producción de glucosa o resistencia a la insulina. Esta enfermedad provoca alteraciones

fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone un alto impacto para nuestra sociedad no solo por la carga emocional y patológica que crea en el individuo, sino también por los altos costos económicos que el tratamiento implica. La DM conlleva a cetoacidosis, nefropatía, amputaciones, retinopatía y enfermedades cardiovasculares.^{1, 23, 25}

1.4.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia mundial de la DM ha aumentado de manera impresionante en los últimos 20 años, en 1985 se calculaba que había 30 millones de casos, en tanto que en el año 2010 se calculó en 285 millones. Con ajuste a las tendencias actuales, la International Diabetes Federation estima que para el año 2030 serán 438 millones de personas las afectadas. La prevalencia de ambos tipos de diabetes aumenta a nivel mundial, pero la del tipo 2 lo hace con mayor rapidez, esto se daría por el incremento en la frecuencia de obesidad y disminución de la actividad física.¹³

De acuerdo a los datos provenientes de la oficina de epidemiología del Ministerio de Salud (2009), en Ecuador la DM, catalogada como una enfermedad crónica no transmisible, ha experimentado un incremento sostenido en el periodo 1994 –2009, ascenso notablemente más pronunciado en los tres últimos años. Para el 2009, se notificaron 68635 casos de DM.²⁶

En el periodo 1994 a 2009, la prevalencia de DM se incrementó de 142 por 100.000 habitantes a 1084 por 100.000 habitantes, la tasa es marcadamente más elevada en las provincias de la costa que en el resto del país aunque la zona insular le sigue en importancia. Su incidencia es mayor en la mujer. En el 2012 se registraron 3.749 casos nuevos en la provincia del Azuay de los cuales la mayoría son pacientes mujeres.^{2, 26}

1.4.3. CLASIFICACIÓN

Se clasifica principalmente en DM tipo 1 y 2. Ambas comparten un origen genético, la tipo 1 es resultado de la deficiencia completa o casi total en la

producción de insulina, y la tipo 2 es un grupo que se caracteriza por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y/o una mayor producción de glucosa. Los dos tipos de diabetes son precedidos por una etapa con metabolismo anormal de glucosa.²⁵

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA DE LA DIABETES	
I. DM tipo I (destrucción de las célula beta, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)	
A. Inmunitaria	
B. Idiopática	
II. DM tipo II (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina)	
III. Otros tipos específicos de Diabetes	
A. Defectos genéticos de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:	
1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4 α ; (MODY 1)	
2. Glucocinasa (MODY 2)	
3. HNF-1 α (MODY 3)	
4. Factor promotor de insulina (IPF-1; MODY 4)	
5. HNF-1 β (MODY 5)	
6. NeuroD1 (MODY 6)	
7. DNA mitocondrial	
8. Subunidades del conjunto de potasio sensible a ATP	
9. Proinsulina o insulina	
B. Defectos genéticos en la acción de la insulina	
1. Resistencia a la insulina de tipo 1	
2. Leprechaunismo	
3. Síndrome de Rabson-Mendenhall	
4. Síndromes de lipodistrofia	
C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, mutaciones en el gen de lipasa de carboxil-éster	
D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatina, aldosteronoma	
E. Inducida por fármacos o agentes químicos: glucocorticoides, vacor (a-rodenticina), pentamidina, ácido nicotínico, diazóxido, agonistas adrenérgicos β , tiazidas, hidantoína, asparaginasa, interferón α , inhibidores de proteasa, antipsicóticos (atípicos y otros), adrenalina	
F. Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsakie	
G. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del "hombre rígido, anticuerpos contra el receptor de insulina	
H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian a diabetes: síndrome de Wolfram, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi	
IV. Diabetes gestacional (GDM)	
MODY, diabetes hereditaria juvenil de tipo 2	
Adaptado de la <i>American Diabetes Association</i> , 2011	

Tabla 1.1. Clasificación de la Diabetes

Fuente: Principios de Medicina Interna. Harrison, (2012)



Antiguamente se clasificaba a la DM en Diabetes Mellitus Insulinodependiente (IDDM) y Diabetes Mellitus No Insulinodependiente (NIDDM), pero dichos términos se han vuelto obsoletos ya que muchos individuos con la DM tipo 2 también requieren tratamiento con insulina para el control de la glucemia. Otro criterio excluido en la nueva clasificación es la edad ya que la destrucción autoinmunitaria de las células beta en la DM tipo 1 puede darse a cualquier edad.²⁵

1.4.4. DIABETES MELLITUS TIPO 1 (DM1)

En la DM1 se produce una destrucción autoinmune de las células β de los islotes pancreáticos, por lo que los niveles de péptido C y de insulina están muy disminuidos o son indetectables. La susceptibilidad genética está vinculada con la herencia de genes de la respuesta inmunitaria específica asociados con el sistema de histocompatibilidad (MHC) del cromosoma 6. Una infección viral, toxinas u otro tipo de estrés, se piensa, son factores que desencadena la destrucción autoinmune de las células β .²¹

Existen marcadores de destrucción de las células β presentes antes y durante el inicio de la diabetes, como los autoanticuerpos 512 contra antígenos de las células de los islotes (ICA512), anticuerpos contra la glutamato Descarboxilasa (GAD65), anticuerpos contra la insulina (IAA) y anticuerpos contra la proteína IA-2 (similar a la tirosina-fosfatasa) o autoanticuerpos contra los antígenos 2 y 2 β asociados al insulinoma (IA-2A y IA-2 β A). Estos autoanticuerpos contribuyen a la diferenciación de la DM1 de otros tipos de diabetes, aunque su ausencia no excluye su diagnóstico.²¹

Los sujetos con DM1 no tratada desarrollan cetoacidosis diabética. Para estos pacientes la insulino terapia es mandatoria.²¹

Las células β pancreáticas son infiltradas por linfocitos, proceso denominado insulitis. Después de la destrucción por los autoanticuerpos la inflamación se detiene, dichos inmunomarcadores desaparecen pues las células pancreáticas quedan atroficas. Se piensa que estas células son vulnerables al efecto tóxico de algunas citocinas (factor de necrosis tumoral α , interferón gamma e



interleuquina 1). Se desconoce el mecanismo de destrucción de las células β , pero tal vez participen la formación de metabolitos de óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de las células T CD8+. ²⁵

1.4.5. DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DM2)

La DM2 se desarrolla por resistencia a la insulina y/o posterior secreción anormal de la misma lo que conduce a una excesiva producción de glucosa por el hígado y metabolismo anormal de las grasas. La enfermedad es poligénica y multifactorial, porque además del componente genético, que no se ha logrado identificar con claridad, influyen factores ambientales como la obesidad, nutrición inadecuada y sedentarismo. ²⁵

Al inicio de esta patología la tolerancia a la glucosa puede ser normal a pesar de la resistencia a la insulina, porque el páncreas incrementa la producción de la hormona logrando un efecto compensatorio. Esta hiperinsulinemia compensatoria no es sostenida en algunos pacientes debido a que se altera el empleo de glucosa por los tejidos sensibles a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa; eventos que justifican la hiperglucemia de la diabetes, concluyendo con insuficiencia de las células β . ²⁵

Es probable que debido a la hiperinsulinemia los niveles del receptor de insulina y de actividad tirosin cinasa estén disminuidos, pero se cree que el factor predominante de la resistencia a la insulina son alteraciones posteriores al receptor como el defecto en las señales de cinasa de IP3, que pueden disminuir la translocación del transportador de glucosa (GLUT4) a la membrana plasmática, o la disminución en la producción de ATP mitocondrial estimulada por insulina al caer la fosforilación oxidativa debido a una acumulación de líquido dentro de miocitos. ²⁵

1.4.6. DIAGNÓSTICO

La base del diagnóstico es el control de la glicemia. La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres categorías: homeostasis normal de la glucosa, diabetes mellitus y homeostasis alterada de la glucosa. La tolerancia a la glucosa se

puede valorar utilizando la glucosa plasmática en ayunas, la respuesta a una carga oral de glucosa o la hemoglobina A1C. El International Expert Committee con miembros designados por la American Diabetes Association, la European Association for the Study of Diabetes y la International Diabetes Federation han formulado criterios diagnósticos para la DM: ¹³

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA DIABETES MELLITUS
Síntomas de diabetes más concentración de glucemia al azar ≥ 11.1 mmol/L (200mg/100ml) ^a o bien
Glucosa plasmática en ayunas $\geq 7,0$ mmol (126mg/100ml) ^b o bien
A1C $> 6,5\%$ ^c o bien
Glucosa plasmática a las 2 h $\geq 11,1$ mmol/L (200mg/100ml) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa ^d
^a Se define como "al azar" la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento
^b Se define como "ayunas" la ausencia de ingestión calórica por al menos 8h
^c Esta prueba debe realizarse en laboratorios certificados de acuerdo a los estándares A1C del Diabetes Control and Complications Trial
^d Esta prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua; no se recomienda en la práctica clínica sistemática
Nota: En ausencia hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, deberán confirmarse estos criterios mediante repetición de estos estudios en un día distinto.

Tabla 1.2: Criterios diagnósticos para la DM

Fuente: Principios de Medicina Interna. Harrison, (2012)

1.4.7. TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la DM es lograr la euglicemia o glicemia casi normal. El tratamiento farmacológico al paciente se prescribe dependiendo del tipo de diabetes que presenta:

Los pacientes con DM1 requieren regímenes que equiparen la ingestión de glucosa con las dosis de insulina administrada. Los preparados actuales de

insulina son obtenidos sintéticamente mediante tecnología de DNA recombinante y su secuencia peptídica es la de la insulina humana, ya no se emplean insulinas de origen animal. Las insulinas se clasifican en las de acción breve (Lispro), de acción intermedia (NPH), de acción prolongada (Glargina) y combinaciones de insulinas.¹³

Los pacientes que padecen de DM2, requieren un tratamiento farmacológico enfocado en agentes que bajen las concentraciones de glucosa en sangre, estos son los llamados hipoglicemiantes orales, pero al tratarse de una enfermedad progresiva puede ser necesario combinar dichos agentes y/o recurrir a la insulinoterapia. Entre los hipoglicemiantes empleados están las biguanidas (disminuye la producción de glucosa por hígado: Metformina), inhibidores de la glucosa alfa (disminuyen la absorción de glucosa), secretagogos de la insulina - sulfonilureas (aumentan la secreción de insulina: Glibenclamida), secretagogos de la insulina - no sulfonilureas (aumentan la secreción de insulina) y tiazolidinedionas (disminuye la resistencia a la insulina e incrementa el uso de glucosa).^{13, 25}

Es necesario mencionar que tanto la DM1 como la DM2, aunque más la DM2, necesitan de un correcto control no farmacológico que incluya: procurar una alimentación sana, aplicar un régimen de ejercicios, controlar los llamados malos hábitos y educar tanto al paciente como a sus familiares sobre la enfermedad para generar un ambiente propicio para la convivencia y la estabilización del paciente.^{13, 27}

1.4.8. COMPLICACIONES RENALES

La Nefropatía Diabética (ND) es producida, inicialmente, por el daño que genera la hiperglucemia en el mesangio, pero posteriormente evoluciona a glomeruloesclerosis, esta enfermedad se caracteriza por producir lesiones renales originadas por afección microangiopática o de los pequeños vasos además de alteraciones funcionales y estructurales del glomérulo.²⁰

1.4.8.1. PATOGÉNESIS

La lesión glomerular es producida por los niveles elevados de glucosa y los elementos fisiopatológicos que produce son:

1.- Formación de Productos de Glicosilación Avanzada (PGA), a través de una glicosilación no enzimática, estos productos son los responsables del daño estructural: expansión mesangial, engrosamiento de la membrana basal glomerular y finalmente glomerulosclerosis; hay alteración de proteínas extracelulares de la matriz que disminuyen la digestión enzimática y promueven el atrapamiento de otras proteínas normalmente filtradas como LDL e IgG. Los PGA en condiciones de extrema abundancia llevan a la formación de citocinas en cantidad excesiva tales como factor de crecimiento transformador (TGF1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento insulinoide (IGF) que promueve la producción de colágeno, laminina y fibronectina.²⁸

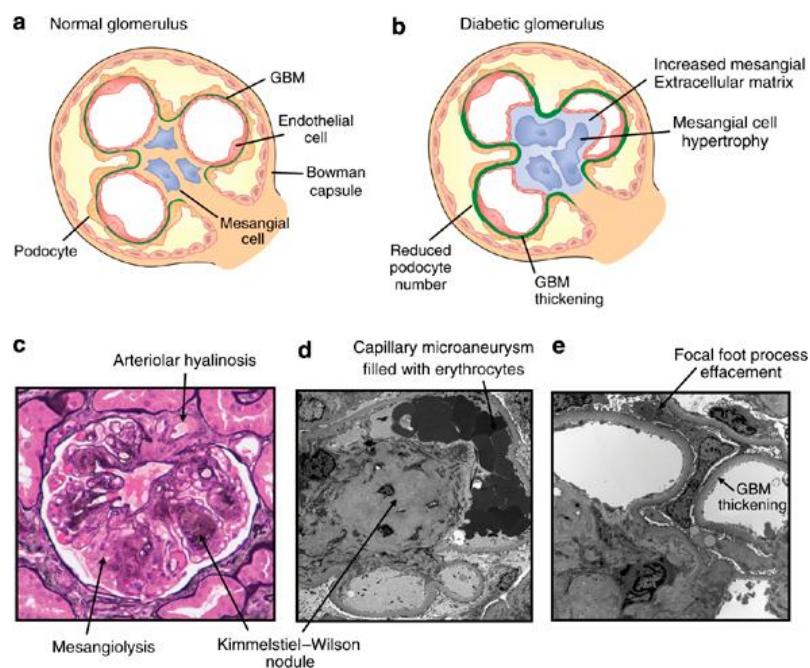


Figura 1.10: Características del glomérulo con expansión de mesangio

Fuente: Proteinuria in diabetic kidney disease: a mechanistic viewpoint.

Jefferson J. et al, (2008)

2.- La glucosa elevada produce activación de la vía de polioles con sobreproducción de sorbitol, lo que altera la relación con mioinositol afectando de esta manera la osmorregulación celular, debido a que el sorbitol sobre células medulares regula niveles salinos.²⁸

3.- La hiperglucemia en las células tubulares causa incremento de la producción de colágeno tipo I y IV y disminuye la actividad de las metaloproteasas. En las células renales la glucosa ingresa por medio del GLUT4, no depende de la insulina sino de la cantidad de glucosa en el medio, en condiciones de hiperglucemia en la células mesangiales se produce una retroalimentación positiva, produciendo daño en forma acelerada.²⁸

1.4.8.2. ALTERACIONES FUNCIONALES Y ESTRUCTURALES

Hiperfiltración glomerular

La filtración glomerular normal es de 120ml/min un hiperfiltrado significa un aumento hasta de 150ml/min provocado por la hiperglucemia, además de este parámetro hay nefromegalia, ambas son las primeras manifestaciones de la ND.²⁰

Microalbuminuria

La microalbuminuria es la primera manifestación clínica de la nefropatía, definida como excreción urinaria de albúmina entre 20 y 200mg/L, que suele ser normal en adultos jóvenes condicionada por el ejercicio. La génesis de la microalbuminuria se da por cambios en la estructura de matriz del mesangio y la membrana basal, lo que disminuye la síntesis de proteoglicanos, como el proteoglicano sulfato de heparán, que origina una pérdida de la carga negativa en la membrana y, en consecuencia escape de albúmina.²⁰

Proteinuria o macroalbuminuria

Cantidad de proteína excretada en orina superior a 200mg/L, está acompañada generalmente de disminución de la filtración glomerular, y es indicativo de un daño progresivo.²⁰

Conforme pasan los años la membrana basal tiende a engrosarse, esto sucede alrededor de los cinco años de evolución de diabetes, y puede seguir engrosando con el transcurso del tiempo. Este cambio en la membrana basal produce acúmulos de sustancias en el espacio mesangial además de producción de depósitos de fibrina y termina haciéndose más permeable por los cambios de carga generados en la membrana.²⁰

El engrosamiento difuso de la pared capilar y del mesangio que se generalizan a todo el glomérulo, y después al riñón, se conoce como glomerulosclerosis.²⁰

1.4.8.3. CLASIFICACIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Estadio	Características	Estimado de Filtrado Glomerular	Albuminuria	Presión Arterial
Estadio 1 Presente al momento del diagnóstico de DM	Hiperfiltración glomerular	Incrementada en DM 1 y 2	Puede estar presente en forma episódica y es reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
Estadio 2 Primeros 5 años	Engrosamiento de la membrana basal y expansión del mesangio	Normal	Puede estar presente en forma episódica y es reversible con control glucémico	DM1: normal DM2: normal o incrementada
Estadio 3 6 a 15 años	Microalbuminuria	Normal o disminuido en relación a su basal	30 a 300 mg/día	DM1: incrementada DM2: normal o Incrementada
Estadio 4 15 a 25 años	Microalbuminuria	Normal o disminuido y en descenso progresivo	> 300 mg/día	Hipertensión
Estadio 5 25 a 30 años	Insuficiencia renal terminal	0 a 10 ml/min	Disminuyendo	Hipertensión

Tabla 3: Estadios evolutivos de la nefropatía diabética (Mogensen)

Fuente: Prevención Diagnóstico y Tratamiento temprano de la Nefropatía Diabética. Barceló A. et al., (2009)



1.4.8.4. PTH EN ESTADIOS INICIALES DE NEFROPATÍA DIABÉTICA

La diabetes inevitablemente conduce a afección renal, debido al daño glomerular que produce con el paso del tiempo.^{20, 28}

La importancia del cuidado de pacientes con Enfermedad Renal (ER), es clave para la prevención de la morbi-mortalidad y para el enlentecimiento de la progresión de la insuficiencia renal, puesto que en estadios tempranos de esta patología hay desarrollo de osteodistrofia renal debido a la estimulación de las glándulas paratiroides, dando lugar a hiperparatiroidismo secundario; a medida que avanza la ER disminuye la absorción intestinal de calcio, se acumulan fosfatos, hay déficit de 1α -hidroxilasa con lo que disminuye el calcitriol, aumenta PTH y aparece acidosis metabólica.²⁹

El aumento de PTH es consecuencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC)³⁰, se observa comúnmente hipocalcemia pero en estado incipiente de daño renal los niveles de calcio no suelen estar disminuidos, y aun así la PTH está moderadamente incrementada, estudios en animales urémicos demostraron que no es necesario una disminución de la calcemia para que se presente hiperparatiroidismo secundario, lo cual quiere decir que el aumento de la hormona paratiroidea es independiente de la hipocalcemia en estadios iniciales de insuficiencia renal.^{5, 6, 31}

La investigación realizada por Barril y col., en una unidad de Prediálisis demuestra que la PTH puede estar elevada desde estadios precoces de ERC, 20% de la población de estudio presentó ERC secundaria a diabetes.⁶

Otro estudio realizado en pacientes con ERC, en la Unidad de Nefrología de la Clínica del Riñón, por Izaguirre y col., indica que las manifestaciones clínicas asociadas a alteraciones del metabolismo mineral aparecen en forma tardía, concluyendo que la PTH al ser un indicador de la disminución de la función renal es un parámetro útil en la prevención de la osteodistrofia renal.³¹

La microalbuminuria es una prueba sensible que indica el estado del glomérulo, al igual que la PTH es indicador de estadios tempranos de patología renal, la

albúmina logra filtrar a través de la membrana basal alterada del glomérulo y presentarse en la orina como primera manifestación clínica de nefropatía.²⁰

La creatinina a diferencia de la urea es un indicador más exacto puesto que, las concentraciones plasmáticas de creatinina están relacionadas estrechamente con el volumen del filtrado glomerular, además es independiente de sufrir modificaciones por la dieta, el ejercicio o variaciones del metabolismo proteico.³²

1.4.9. OTRAS COMPLICACIONES

1.4.9.1. OFTALMOLÓGICAS: RETINOPATÍA DIABÉTICA

Es el resultado de una microangiopatía diabética que es producida por la hiperglucemia la cual genera un aumento de sorbitol y de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven a los capilares retinales, la pérdida de pericitos produce el cierre y obstrucción capilar que desencadena en isquemia retinal y aparición de manchas algodonosas que terminará por producir ceguera.³³

1.4.9.2. NEUROLÓGICAS: NEUROPATÍA DIABÉTICA

La hiperglucemia es el desencadenante central que produce daño axonal, la depleción de mioinositol y la acumulación de sorbitol axonal son generados por la activación de la vía de los polioles, además el exceso de glucosa genera estrés oxidativo, aumenta la producción de proteína C cinasa y actúa por mecanismos de glicosilación no enzimático de diversas moléculas neurales y no neurales. La membrana basal neuronal se altera como consecuencia de la unión de glucosa a grupos aminos de proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, alterando la función y metabolismo de estas moléculas, también produce superóxidos y peróxido de hidrógeno que son los productos finales de la glicosilación avanzada que determinan una respuesta inflamatoria celular y producción de citocinas que son responsables de alteración neuronal.³⁴

1.4.9.3. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) puede ser primaria o esencial, es decir su causa de origen es por múltiples factores no asociados a diabetes, y secundaria que es generalmente asociada a diabetes. Para explicar la génesis de la HTA en la DM es importante hacer una diferenciación de los procesos que tienen lugar en cada tipo.^{35, 36}

La DM1 tiene mayor tendencia a generar daño renal en comparación con la de tipo 2, en este caso la presión se eleva entre los 2 a 5 años del diagnóstico de la enfermedad, en tanto que en la DM 2 al momento del diagnóstico ya puede existir hipertensión.^{35, 36}

La causa por la cual se eleva la presión en la DM 1 es una retención de sodio y aumento del volumen plasmático y también por una elevación de la resistencia periférica secundaria al proceso de arterioesclerosis, mientras que en la DM2 la hipertensión se origina por el síndrome metabólico, en el que se presenta alteraciones lipídicas, de factores de la coagulación, del metabolismo de las purinas e hiperinsulinismo que puede ser responsable de la regulación de la presión arterial.^{35, 36}

CAPITULO II

2. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

2.1. ÁREA DE ESTUDIO

El estudio se realizó en el Centro Médico de la Fundación “DONUM” de la ciudad de Cuenca durante los meses de mayo y junio del año 2013, período en el cual se ejecutó las respectivas actividades que se exponen en el ANEXO 1.

2.2. DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio descriptivo no experimental con corte transversal

2.3. MUESTREO Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se realizó un muestreo de tipo no probabilístico por conveniencia, bajo este criterio, se tomaron 50 muestras de manera directa e intencional a pacientes diabéticos del Centro Médico de la Fundación DONUM, 10 muestras a pacientes insuficientes renales crónicos del Hospital General "Vicente Corral Moscoso como grupo control positivo y 10 pacientes que no presentaron diabetes ni enfermedad renal como grupo control negativo. (ANEXOS 2 y 3).

Prevía revisión de las fichas clínicas (ANEXO 4), los pacientes fueron llamados e informados del tipo de estudio a realizarse, explicándoles de manera clara los datos pertinentes a la investigación tanto en forma verbal como escrita haciendo uso de un Consentimiento Informado (ANEXO 5), que facilitó al paciente la comprensión de los objetivos del estudio.

Se registraron los datos del paciente en el respectivo Documento de Recolección de Datos (ANEXO 6). Una vez realizados los análisis se entregaron los resultados a los pacientes (ANEXO 7).

2.3.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes de género masculino y femenino con diagnóstico de Diabetes Mellitus, con evolución de la enfermedad de hasta 10 años.

2.3.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que presenten Nefropatía Diabética.
- Pacientes con Hiperparatiroidismo.
- Pacientes que complementen su dieta con suplementos de calcio o tomen Vitamina D.

2.4. TOMA Y MANEJO DE LA MUESTRA

Para la venopunción se tomó en cuenta las siguientes consideraciones:

- Preparar el material requerido para la venopunción
- Identificar al paciente mediante su nombre y apellido
- Rotular el tubo con el código correspondiente al paciente
- Explicar el procedimiento (venopunción) al paciente
- Colocarse los guantes y localizar la vena
- Colocar el torniquete entre 7,5 y 10 cm por encima del punto de punción
- Desinfección del área de punción
- Realizar la venopunción con el bisel de la aguja hacia arriba formando un ángulo 15 grados.
- Recoger el volumen necesario de sangre en el tubo codificado
- Retirar el torniquete, sacar la aguja cuidadosamente y presionar con algodón el área de punción
- Verificar la coagulación y colocar una curita (ANEXO 8)

Para su conservación se utilizaron tubos de plástico sin aditivos que permitieron la completa formación del coágulo a temperatura ambiente para evitar que la fibrina cause resultados erróneos.³⁷

Para la toma de muestra de orina se dieron las indicaciones siguientes:

- La muestra debe ser la primera orina de la mañana, tomada en frasco estéril.
- Previo a la toma de la muestra, se debe realizar un aseo de los genitales.
- Descartar el primer chorro de orina para evitar contaminación por flora uretral.
- Cerrar firmemente el frasco sin colocar fundas ni papeles en la boca del frasco.
- Las muestras bajo estas condiciones fueron recibidas y rotuladas con el código correspondiente. (ANEXO 8)

Las muestras fueron transportadas al laboratorio de la Universidad manteniendo la cadena de frío.

2.5. MÉTODOS ANALÍTICOS

2.5.1. DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA

Para la PTH la vida media es de 2 a 5 minutos, su aclaramiento es realizado por filtración glomerular seguido de leve reabsorción. El hiperparatiroidismo secundario, generalmente asociado a fallo renal, se evidencia por valores altos de la hormona, como resultado de la constante estimulación que recibe la glándula paratiroidea por los bajos niveles de calcio.³⁷

2.5.1.1. MÉTODO DE QUIMIOLUMINISCENCIA (QL)

Este método se fundamenta en la detección de la emisión de radiación electromagnética producida por la reacción antígeno-anticuerpo. Para que se dé la QL es necesario que la reacción produzca un exceso de energía, que depende en gran medida de la estructura molecular de los intermedios o productos de reacción.^{37, 38}

Estas reacciones pueden generarse mediante dos mecanismos, de manera directa donde los dos reactivos son capaces de generar la QL y de manera indirecta donde se requiere además de la presencia de un fluoróforo favorezca la QL.³⁹

El sistema IMMULITE opera con una copa de reacción la cual contiene en su interior una perla de poliestireno de 6.4 mm, dicha perla está recubierta de anticuerpos monoclonales murinos anti-PTH. Las unidades de test funcionan como tubo de reacción durante todo el procedimiento. Luego de la reacción Ag-Ac otro reactivo, fosfatasa alcalina conjugada a anticuerpos policlonales de cabra anti-PTH, favorece la separación y lavado del material no ligado a la perla. El material ligado es cuantificado por medio de un sustrato quimioluminiscente que produce luz hasta su hidrólisis. La medición de la señal se realiza midiendo las cuentas de fotones en tubo fotomultiplicador, los contajes por segundos (cps) son convertidos a concentraciones de analitos utilizando las curvas realizadas a partir del análisis de los ajustadores high y low, que fueron guardadas en el software del equipo. El resultado es un análisis preciso en el orden de los picogramos.⁴⁰

2.5.1.2. CALIBRACIÓN DEL EQUIPO Y PROCEDIMIENTO

(ANEXO 9)

2.5.1.3. VALORES REFERENCIALES

De 11 a 67 pg/ml obtenido de PTH-intacta de SIEMENS.

2.5.2. DETERMINACIÓN DE CREATININA SÉRICA

La creatinina se elimina del organismo casi exclusivamente por filtración renal. Su determinación en suero, así como el clearance de creatinina endógena constituyen parámetros importantes para el diagnóstico de diversas afecciones renales. Sin embargo, debido a los problemas prácticos inherentes a la determinación del clearance, la determinación de creatinina sérica es más utilizada como índice de funcionalismo renal.⁴¹

2.5.2.1. MÉTODO COLORIMÉTRICO

La creatinina reacciona con el picrato alcalino en medio tamponado, previa desproteinización con ácido pícrico, obteniéndose un cromógeno que se mide a 510 nm en el espectrofotómetro.⁴¹

La técnica consiste en pasar un rayo de luz monocromática a través de una solución coloreada (que contiene el cromógeno), de manera que parte de la luz es absorbida y la que atraviesa es de menor intensidad. La absorbancia de una solución nos indica la cantidad de luz que absorbe la muestra y es directamente proporcional a su concentración. La intensidad del color de la solución indica la cantidad de moléculas presentes y por tanto el grado de absorbancia de la muestra.⁴²

2.5.2.2. PROCEDIMIENTO

(ANEXO 9)

2.5.2.3. VALORES REFERENCIALES

De 0,8 a 1,4 mg/dl obtenidos de Creatinina colorimétrica de Wiener Lab.

2.5.3. DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA

Se denomina microalbuminuria a la excreción de albúmina urinaria de 20 – 200mg/L. La microalbuminuria es un síntoma precoz de enfermedades renales y cardiovasculares, caracterizadas ambas por una albuminuria persistente. La detección de la albuminuria puede ayudar al diagnóstico y tratamiento de la nefropatía incipiente en personas con diabetes e hipertensión.⁴³

2.5.3.1. MÉTODO INMUNOCROMATOGRÁFICO

Es una técnica de inmunodiagnóstico que se basa en la detección de albúmina humana por medio de un conjugado compuesto por anticuerpos monoclonales anti-albúmina humana (IgG), marcados con oro coloidal. La muestra migra a través de una membrana de nitrocelulosa, que presenta en su superficie un ligando o marcador, es decir, una molécula que reconoce los epítomos de la proteína a separar, al atravesar la membrana, la unión del conjugado a la



albúmina se evidencia por el color generado por el marcador, y dicha intensidad es proporcional a la cantidad de albúmina en la muestra.^{43, 44}

2.5.3.2. PROCEDIMIENTO

(ANEXO 9)

2.5.3.3. VALORES REFERENCIALES

Menor a 20mg/L obtenido de Micral test de ROCHE.

CAPITULO III

3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

Los datos y resultados obtenidos a lo largo del ensayo fueron almacenados en una Base de Datos elaborada con el programa Microsoft Office Excel v. 2007, misma que facilitó utilizar el programa SPSS STATISTICS v. 17.0.

En el primero se realizaron gráficos de líneas, pasteles y barras, que permitieron visualizar los valores altos y bajos, así como los porcentajes y frecuencias obtenidos. En el segundo se ejecutó un análisis descriptivo mediante el cálculo de media, desviación estándar, máximos y mínimos, se realizaron tablas de contingencia, la prueba t de Student y el test Chi Cuadrado de Pearson para determinar las asociaciones entre los parámetros que se analizaron y calcular si los resultados estadísticos varían significativamente de los resultados esperados según la teoría. El intervalo de confianza con el que se trabajó fue del 95%.

3.1. BASE DE DATOS ESTADÍSTICA

Los resultados y datos obtenidos de las determinaciones bioquímicas, las encuestas a los pacientes y la revisión de fichas clínicas fueron registrados en las siguientes bases de datos.

Tabla 3.1. Base de datos del grupo de estudio

CODIGO	EDAD	GÉNERO*	AÑOS Dx**	PTH (11 - 67 pg/ml)	Creatinina (0,8 - 1,4 mg/dl)	Microalbuminuria (< 20 mg/L)
D01	73	F	2	67,4	0,8	0
D02	77	M	7	71,5	1,1	0
D03	78	F	10	48,1	0,9	20
D04	89	F	7	13,9	0,8	0
D05	57	F	1	65,7	1,0	0
D06	43	F	5	25,6	1,0	0
D07	53	M	1	46,6	1,1	0
D08	59	F	10	27,2	0,8	0
D09	53	F	10	36,2	1,0	0
D10	75	F	5	39,1	0,8	0
D11	60	M	6	14,2	1,0	0
D12	66	F	10	43,5	0,8	0
D13	46	M	3	31,8	1,0	0
D14	64	F	4	28,5	0,9	0
D15	70	F	9	124	1,5	50
D16	52	F	4	48,7	0,9	0
D17	71	M	4	80,5	1,1	0
D18	50	M	4	65,3	0,9	0
D19	41	F	3	64,7	0,9	0
D20	42	F	9	39,5	0,9	0
D21	57	F	1	39,9	0,8	0
D22	65	M	2	65,6	1,3	50
D23	71	M	1	67,4	1,4	20
D24	32	M	2	35,2	1,1	0
D25	47	M	9	34,7	1,1	0
D26	54	M	10	74,4	2,2	100
D27	54	F	1	18,5	0,9	0
D28	52	F	2	95,1	1,0	0

CODIGO	EDAD	GÉNERO*	AÑOS Dx**	PTH (11 - 67 pg/ml)	Creatinina (0,8 - 1,4 mg/dl)	Microalbuminuria (< 20 mg/L)
D29	56	M	2	52,6	1,2	0
D30	67	F	5	15,4	1,2	0
D31	75	M	1	26,4	1,2	0
D32	48	M	5	58	1,4	50
D33	65	F	7	66,6	0,9	0
D34	67	F	10	70	0,8	0
D35	57	F	10	70,9	1,2	0
D36	68	F	5	45,9	1,1	0
D37	47	F	3	36,8	1,1	0
D38	58	F	5	41,1	1,0	0
D39	63	F	3	58,1	0,9	0
D40	62	M	2	42,1	1,3	0
D41	60	F	7	24,2	1,0	0
D42	64	F	5	66,7	1,2	0
D43	48	F	6	47,9	0,8	20
D44	54	F	5	32,5	1,1	0
D45	59	F	4	44,4	0,8	20
D46	48	M	6	64,3	1,1	20
D47	85	F	1	31,8	1,1	0
D48	66	M	7	45,1	1,5	0
D49	43	M	7	19,9	1,1	0
D50	58	F	7	40,2	0,8	100
F equivale a Femenino y M equivale a Masculino						
** Dx corresponde a Diagnóstico						

Tabla 3.2. Base de datos del grupo control positivo.

CODIGO	GÉNERO*	PTH (11-67 pg/ml)	Creatinina (0,8-1,4 mg/L)	Microalbuminuria (<20 mg/L)
CP 01	M	117,0	3,2	100
CP 02	M	107,0	2,7	100
CP 03	F	223,0	5,6	100
CP 04	M	50,0	1,7	50
CP 05	F	435,0	4,3	100
CP 06	M	19,5	5,8	100
CP 07	M	52,2	5,1	100
CP 08	M	559,0	5,2	100
CP 09	M	68,5	2,3	100
CP 10	M	113,0	4,1	100
* F equivale a Femenino y M equivale a Masculino				

Tabla 3.3. Base de datos del grupo control negativo.

CODIGO	GÉNERO*	PTH (11-67 pg/ml)	Creatinina (0,8-1,4 mg/L)	Microalbuminuria (<20 mg/L)
CN 01	M	56,7	1,3	0
CN 02	F	45,4	1	0
CN 03	M	38,1	1,2	20
CN 04	M	42,1	1,1	0
CN 05	F	43,1	0,9	0
CN 06	M	53,3	1,1	0
CN 07	M	37,9	1,2	0
CN 08	F	42	0,8	20
CN 09	F	16,4	0,8	20
CN 10	F	27,2	0,8	0
* F equivale a Femenino y M equivale a Masculino				

Se trabajó por duplicado 10 muestras del grupo de estudio para comprobar la repetitividad de los resultados y la reproducibilidad del método empleado para cada determinación.

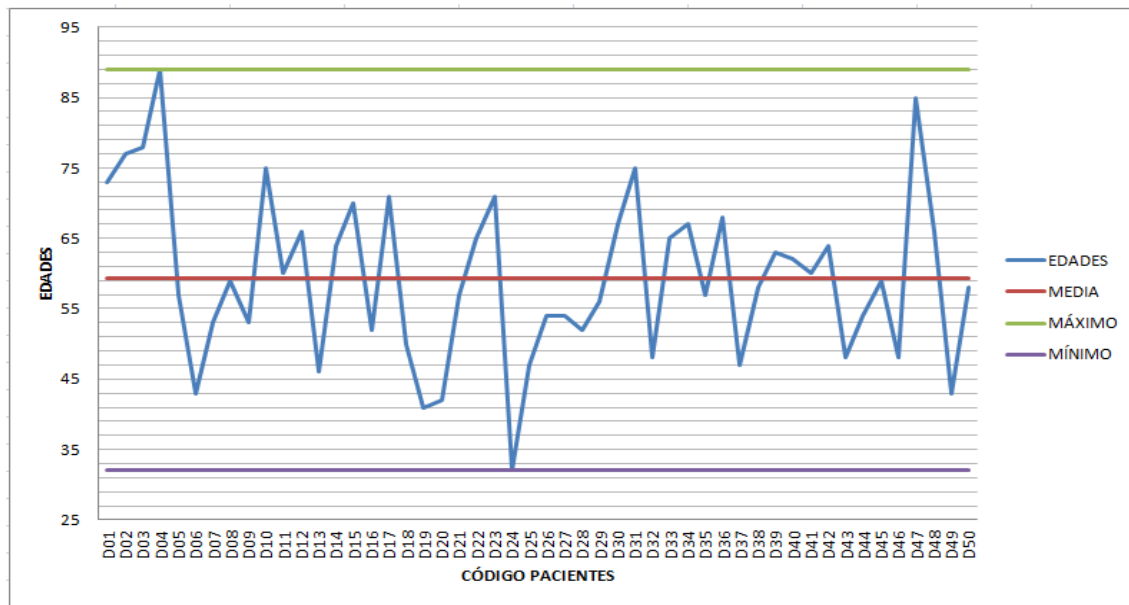
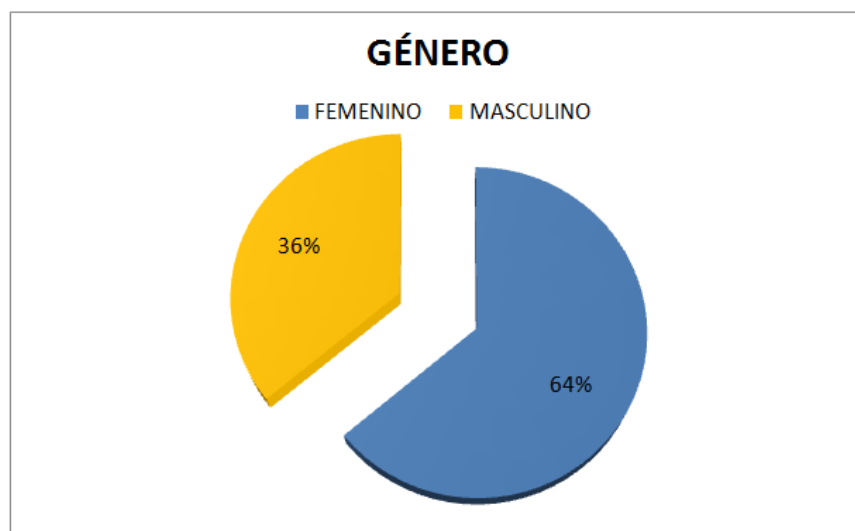
Tabla 3.4. Resultados de las muestras trabajadas por duplicado.

CODIGO	PTH (11-67 pg/ml)		Creatinina (0,8-1,4 mg/dl)		Microalbuminuria (<20 mg/L)	
	1	2	1	2	1	2
D01	66,5	68,4	0,8	0,8	0	0
D02	70,2	72,9	1,1	1,0	0	0
D03	46,6	49,6	0,9	0,9	20	20
D04	13,9	14,0	0,8	0,9	0	0
D05	63,0	68,4	1,0	0,9	0	0
D06	24,8	26,4	1,0	1,0	0	0
D07	47,4	45,9	1,1	1,1	0	0
D08	25,9	28,6	0,8	0,8	0	0
D09	35,9	36,6	1,0	1,1	0	0
D47	32,8	30,8	0,8	0,8	0	0
r	0,99		0,84		1, 00	

Al analizar los Coeficientes de Correlación de Pearson (r) en dichos duplicados, como se observa en la Tabla 3.4., se comprueba la alta relación que tienen los datos $r=0,99$ para PTH, $r=0,84$ para Creatinina y $r=1$ para Microalbuminuria.

3.2. ANÁLISIS

Se analizó la edad (Gráfico 3.1.) y el género (Gráfico 3.2.) de la muestra conformada por 50 pacientes con diagnóstico de DM2 que no evidenciaban signos de Nefropatía Diabética.

Gráfico 3.1. Edad de los pacientes, tomada de la Tabla 3.1.**Gráfico 3.2.** Distribución de pacientes según el género, tomado de la Tabla 3.1.

Para el total de pacientes, la media de la edad fue 59.38 años con un mínimo de 32 y un máximo de 89 años, 32 pacientes (64%) fueron femeninos y 18 pacientes (36%) masculinos, el periodo de evolución a partir del diagnóstico de la enfermedad fue de hasta 10 años con un promedio de 5,1 años.

Gráfico 3.3. Valores séricos de PTH en el grupo de estudio, obtenidos de la Tabla 3.1.

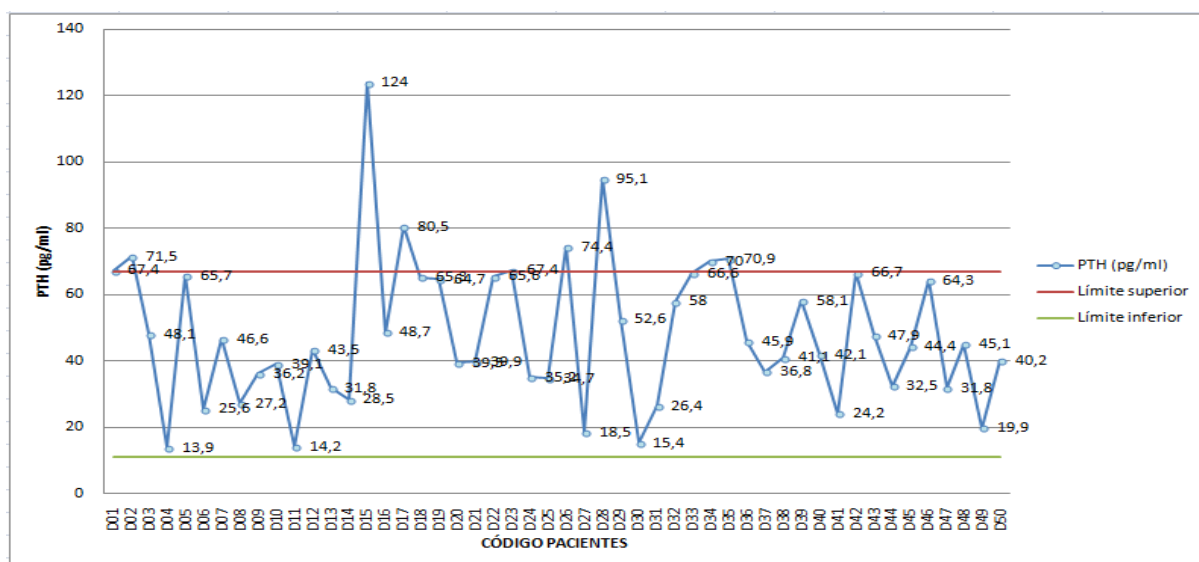
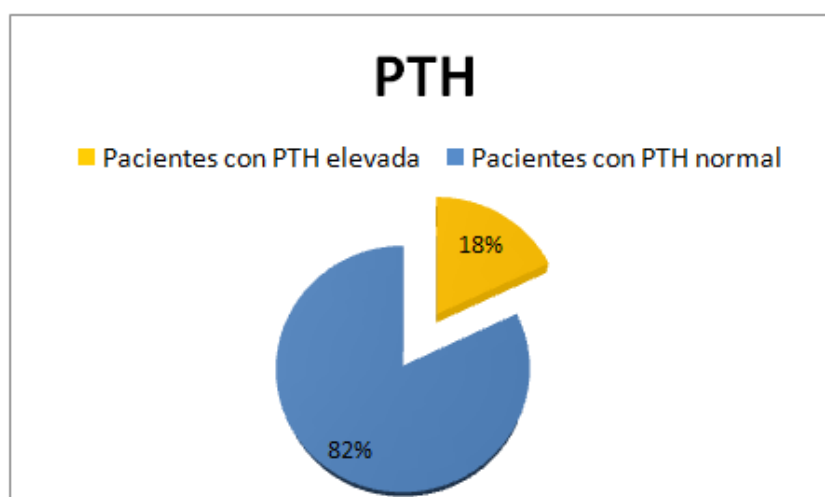


Gráfico 3.4. Porcentaje de pacientes que presentaron PTH elevada y normal, obtenida de la Tabla 3.1.



El Gráfico 3.3 muestra que 9 pacientes tuvieron valores por encima de los límites considerados como normales para PTH. De esto se deduce el porcentaje de pacientes que presentaron PTH aumentada (18%) y el porcentaje de pacientes que se encontraron dentro del valor referencial (82%)

lo que se ilustra en el Gráfico 3.4. Ningún paciente tuvo niveles de PTH por debajo del límite inferior.

Gráfico 3.5. Valores séricos de Creatinina en el grupo de estudio, datos tomados de la Tabla 3.1.

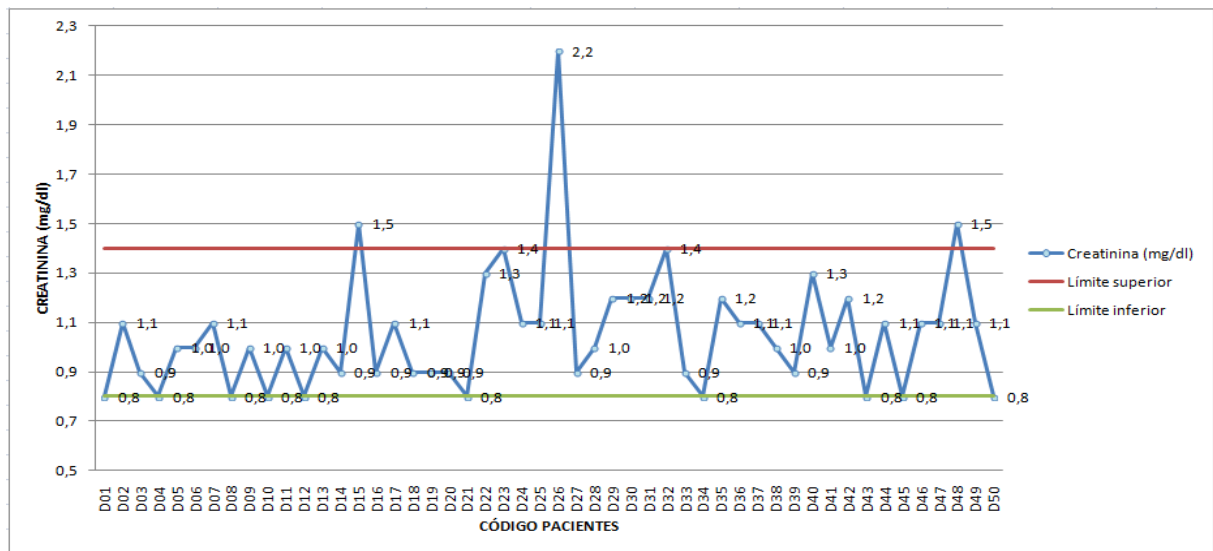
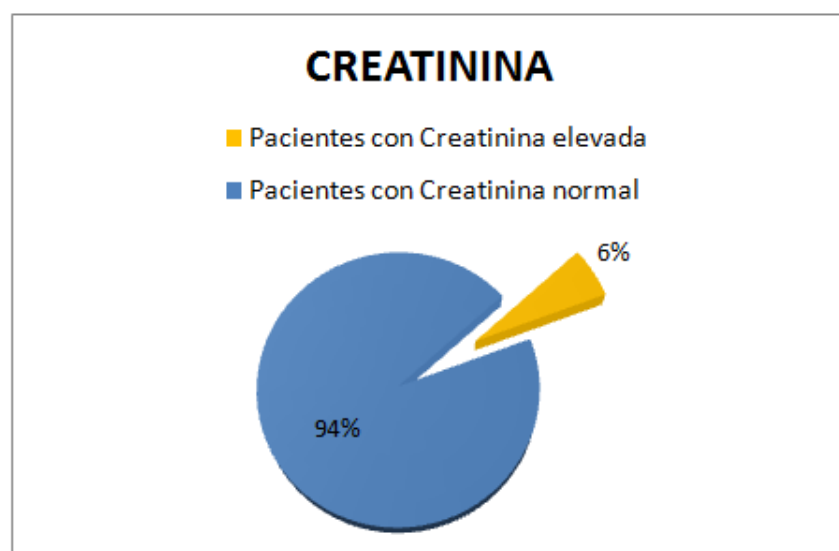


Gráfico 3.6. Porcentaje de pacientes que presentaron Creatinina elevada y normal, obtenido de la Tabla 3.1.



En el Gráfico 3.5 se observa que 3 pacientes tuvieron valores por encima de los límites de referencia para Creatinina. Con lo anterior se obtuvo el porcentaje de pacientes que presentaron Creatinina aumentada (6%) y el porcentaje de pacientes con valores normales (94%) lo que se muestra en el Gráfico 3.6. No hubieron valores bajos de Creatinina para ningún paciente.

Gráfico 3.7. Valores de Microalbuminuria en el grupo de estudio, tomados de la Tabla 3.1.

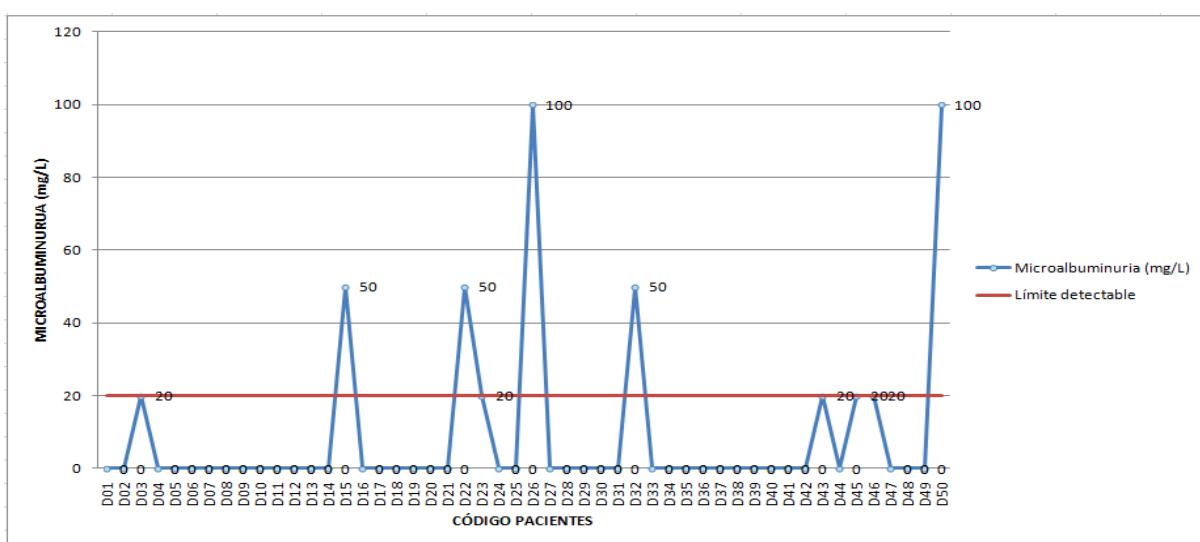
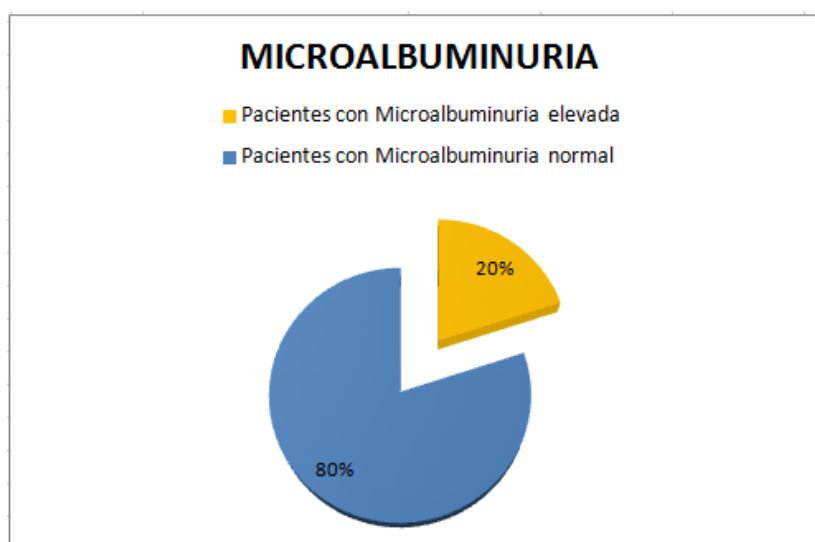


Gráfico 3.8. Porcentaje de pacientes que presentaron Microalbuminuria elevada y normal, obtenido de la Tabla 3.1.



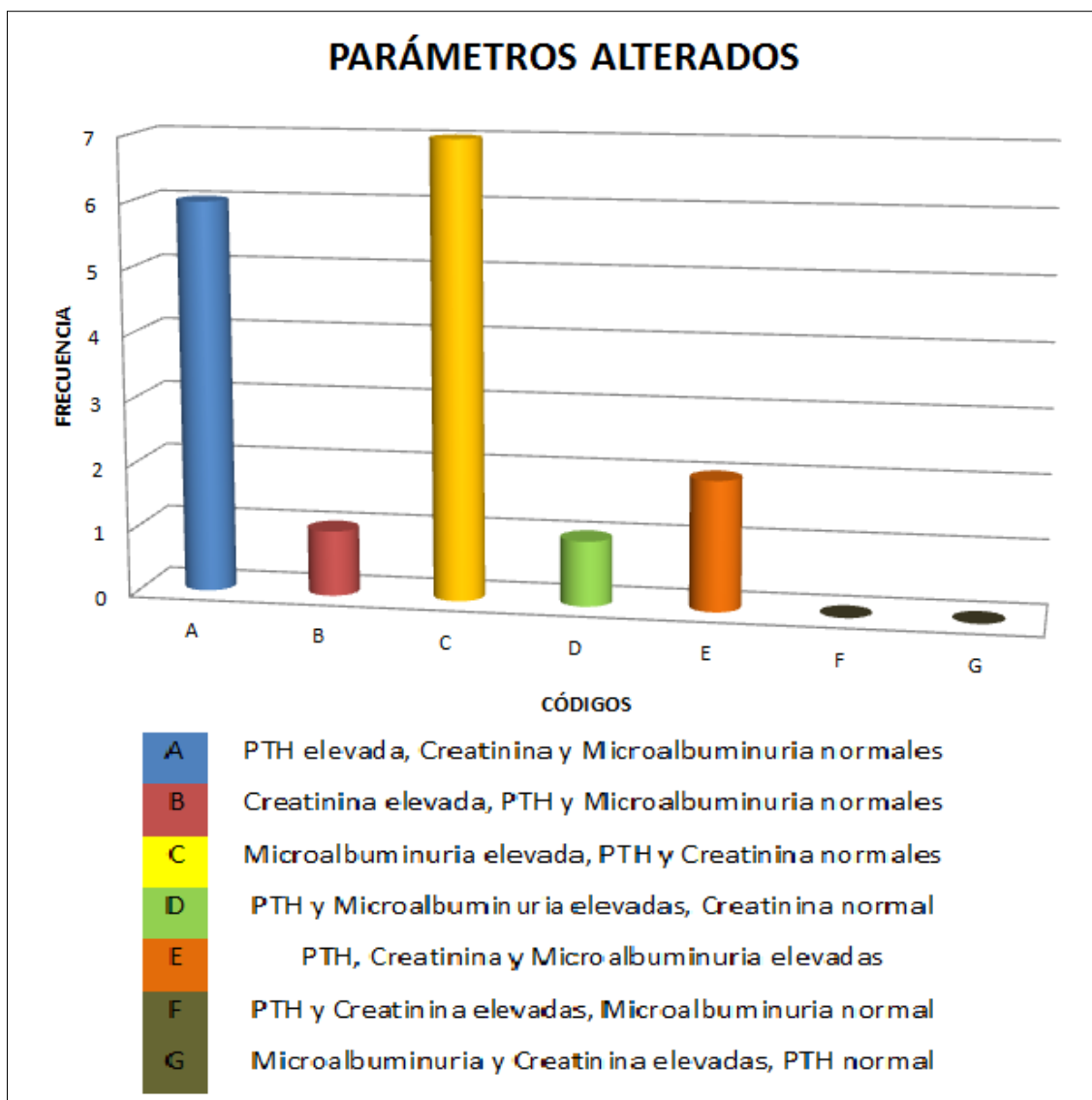
En el Gráfico 3.7 se observa que 10 pacientes tuvieron valores en o por encima del límite detectable para Microalbuminuria. De estos valores se obtuvo el porcentaje de pacientes que tenían Microalbuminuria aumentada (20%) y el porcentaje de pacientes con valores normales (80%), lo que se observa en el Gráfico 3.8.

Gráfico 3.9. Distribución de valores normales frente a valores alterados de los tres parámetros analizados en la muestra, datos obtenidos de la Tabla 3.1.



Se obtuvo que el 66% de pacientes (23 mujeres y 10 hombres) demostraron normalidad en las tres variables determinadas, mientras que el 34% (9 mujeres y 8 hombres) manifestaron alteraciones en dichos parámetros.

Gráfico 3.10. Pacientes con parámetros alterados en la población de estudio, datos obtenidos de la Tabla 3.1.



En el total de pacientes que tuvieron los valores alterados (17 casos) se encontraron las siguientes particularidades, 6 pacientes (35%) presentaron únicamente PTH elevada, 1 paciente (6%) tuvo sólo Creatinina elevada, 7 pacientes (41%) presentaron solamente Microalbuminuria elevada, 1 paciente (6%) tuvo PTH y Microalbuminuria elevadas con Creatinina normal y 2 pacientes (12%) presentaron los 3 parámetros elevados. No hubo pacientes que presenten PTH y Creatinina elevadas con Microalbuminuria normal (0%) o Creatinina y Microalbuminuria elevadas con PTH normal (0%). Además para ningún paciente se obtuvieron valores bajos respecto a los valores de referencia.

De lo mencionado en el apartado anterior se destaca que en 2 pacientes (1 hombre y una mujer) se observaron valores incrementados de PTH, Creatinina y Microalbuminuria, lo que permite suponer que estas personas presentan deterioro de la función renal, hecho que se justifica en que valores altos de estas variables son indicadores de disminución de la función renal.^{5, 32, 45}

Es importante mencionar que ambos pacientes cursan entre 9 y 10 años de diagnóstico de diabetes lo que revela que a mayor tiempo de evolución de la patología mayor probabilidad de deterioro de la función renal.⁴⁵ En base a este criterio para realizar el análisis estadístico la muestra fue dividida en dos grupos según los años de diagnóstico de la enfermedad, Grupo 1 (1 a 5 años) con 30 pacientes y Grupo 2 (6 a 10 años) con 20 pacientes. Ambos grupos son estadísticamente comparables puesto que fueron evaluados mediante el test t de grupos independientes ($p > 0,05$).

Tabla 3.5. Resultado de la prueba t de grupos independientes.

Independent Samples Test									
		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means					
									95% Confidence Interval of the Difference
		F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	Lower Upper
PTH	Equal variances assumed	4.256	.045	1.042	48	.302	.117	.112	-.108 .342
	Equal variances not assumed			.991	33.828	.329	.117	.118	-.123 .356

Tabla 3.6. Estadística descriptiva de los grupos 1 y 2, obtenida a partir de los datos de la Tabla 3.1.

	GRUPO 1			GRUPO 2		
	PTH	Creatinina	Microalbuminuria	PTH	Creatinina	Microalbuminuria
MEDIA	47,9	1,1	4,7	48, 8	1,1	15,5
DESV. ST.	18,9	0,2	13,3	26,4	0,3	31,5
MÍNIMO	15,4	0,8	0,0	13,9	0,8	0,0
MÁXIMO	95,1	1,4	50,0	124,0	2,2	100,0

En el grupo 1 la media de PTH fue $47,9 \pm 18,9$ pg/ml, comparada con la PTH del grupo 2 cuya media fue de $48,8 \pm 26,4$ pg/ml se evidencia que en el segundo grupo la media se encuentra ligeramente elevada pero ambas están dentro de los rangos referenciales, sin embargo al tomar en cuenta las desviaciones estándar la PTH adquiere valores patológicos en el grupo 2, lo que también sucede al comparar los valores máximos, 95,1 pg/ml para el grupo 1 y 124,0 pg/ml para el grupo 2.

La Creatinina tuvo una media normal en el grupo 1 y 2, $1,1 \pm 0,2$ mg/dl y $1,1 \pm 0,3$ mg/dl respectivamente, pero sumadas las desviaciones estándar, el segundo grupo obtiene los valores límites tomados como referencia. El valor máximo en el primer grupo fue 1,4mg/dl, límite superior, y en el segundo grupo el valor fue 2,2 mg/dl que indica patología.

Para la Microalbuminuria la media fue de $4,7 \pm 13,3$ mg/L en el grupo 1, menor al ser cotejada con la del grupo 2 cuyo valor fue $15,5 \pm 31,5$ mg/L. Las desviaciones estándar indican relevancia solo en el segundo grupo. Los valores máximos de ambos fueron elevados, no obstante el grupo 2 con valor de 100 mg/L, fue superior al grupo 1, con 50 mg/L.

De los grupos control tanto positivo como negativo se obtuvo la media y la desviación estándar de cada parámetro analizado, lo que se representa en las

Tablas 3.7. y 3.8, frente a los mismos valores obtenidos para los grupos 1 y 2 de estudio.

Tabla 3.7. Valores promedio del grupo 1 y grupos controles, datos tomados de las Tablas 3.2, 3.3 y 3.5

		GRUPO 1		
GRUPOS	n	PTH (pg/ml)	CREATININA (mg/dl)	MICROALBUMINURIA (mg/L)
Estudio	30	47,9 ± 18,9	1,1 ± 0,2	4,7 ± 13,3
Control (+)	10	174,4 ± 181,2	4 ± 1,5	95 ± 15, 8
Control (-)	10	40,2 ± 11,7	1,0 ± 0,2	6 ± 10

Tabla 3.8. Valores promedio del grupo 2 y grupos controles datos tomados de las Tablas 3.2, 3.3 y 3.5

		GRUPO 2		
GRUPOS	n	PTH (pg/ml)	CREATININA (mg/dl)	MICROALBUMINURIA (mg/L)
Estudio	20	48,8 ± 26,4	1,1 ± 0,3	15,5 ± 31,5
Control (+)	10	174,4 ± 181,2	4 ± 1,5	95 ± 15, 8
Control (-)	10	40,2 ± 11,7	1,0 ± 0,2	6 ± 10

Tanto en el grupo 1 como en el 2, las medias de los parámetros analizados tienen mayor similitud con las medias del grupo control negativo; es decir, que la mayoría de los pacientes presentaron valores normales. Sin embargo, a pesar de haber pacientes que tuvieron valores elevados, estos casos son muy pocos como para acercar las medias del grupo de estudio a las del grupo control positivo.

Relacionando todas las variables, Tabla 3.9., podemos determinar la frecuencia de los pacientes femeninos y masculinos que se encuentran con valores elevados y normales de los parámetros analizados, tanto para el grupo 1 como para el grupo 2.

Tabla 3.9. Frecuencia de pacientes con parámetros elevados y normales según el género y grupo, datos tomados de la Tabla 3.1.

VARIABLES	ESTADO	GRUPO 1		GRUPO 2	
		(n=30)		(n=20)	
		f		f	
		F	M	F	M
PTH	Elevado	2	2	3	2
	Normal	17	9	10	5
CREATININA	Elevado	0	0	1	2
	Normal	19	11	12	5
MICROALB.	Elevado	1	3	4	2
	Normal	18	8	9	5
F equivale a Femenino y M equivale a Masculino					

En el grupo 1, PTH y Creatinina no hacen distinción de género, pero la Microalbuminuria presenta más casos en el género masculino. Mientras que en el grupo 2, se observa que los valores elevados de PTH y Microalbuminuria se presentan mayoritariamente en el género femenino y de Creatinina en el género masculino.

Para determinar el grado de relación que existe entre las variables se analizó los datos del grupo 1 y 2 mediante la prueba estadística Chi cuadrado de Pearson (χ^2) con un intervalo de confianza del 95%. Tabla 3.10.

Tabla 3. 10. Asociación estadística de las variables, obtenida de los datos de la Tabla 3.1

	GRUPO 1	GRUPO 2
	x ²	x ²
PTH - CREATININA	p < 0,05	p > 0,05
PTH -MICROALBUMINURIA	p > 0,05	p > 0,05
PTH - AÑOS DX	p > 0,05	
p es un valor de probabilidad		



La teoría menciona que en estado incipiente de alteración renal se observa el incremento de la PTH y que la presencia de Microalbuminuria y niveles elevados de Creatinina permite evaluar el estado de la función renal,^{5, 32} por lo que se establecen las asociaciones PTH-Creatinina y PTH-Microalbuminuria en ambos grupos de pacientes.

Con la prueba estadística se observa que en el grupo 1 si existe asociación PTH-Creatinina ($p=0$) pero no PTH-Microalbuminuria ($p=0,5$). Con la misma prueba se establece que en el grupo 2 no existe diferencia significativa para la relación de variables ($p>0,05$).

Se evaluó el comportamiento de los niveles de PTH frente a los años de diagnóstico mediante la misma prueba estadística ($p>0,05$) demostrándose que entre los grupos 1 y 2 la diferencia no es estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

La diabetes es una enfermedad que abarca una serie de complicaciones, pudiendo comprometer el estado normal de los riñones al alterar su fisiología con niveles elevados de glucosa.^{20, 28} Estas alteraciones pueden ser detectadas justo en el momento en el cual empiezan, es decir en estadios primarios o incipientes de patología renal con parámetros como PTH y Microalbuminuria^{5, 20}, incluyendo después la Creatinina como un indicador específico de daño renal³², no obstante los resultados de nuestra investigación difieren de los resultados de estudios similares, en los que la prevención de osteodistrofia renal y control de ERC son el punto de partida para el análisis.

Izaguirre y col. evaluaron en 132 pacientes con diagnóstico de ERC niveles séricos de PTH, Creatinina, Fósforo y Calcio, empleando el Test Chi Cuadrado para establecer las asociaciones entre las variables, de los resultados obtenidos para las variables PTH-Creatinina encontraron una relación de tipo imperfecta y positiva de grado baja³¹, al cotejar este resultado con el de nuestra investigación encontramos la misma asociación en el grupo 1 (1-5 años de diagnóstico) pero no en el grupo 2 (6-10 años de diagnóstico), esta variación se pudo generar porque en nuestro estudio los pacientes son diabéticos sin diagnóstico de nefropatía y por el tamaño de la muestra, además no se analizó Fósforo y Calcio.

Barril y col. establecen la relación PTH-Aclaramiento renal en 100 pacientes con diagnóstico de ERC en los que el 20% la causa de daño renal fue secundaria a DM, encontrando que esta relación es de tipo inversa⁶, mientras PTH aumenta el Aclaramiento Renal disminuye, estos valores disminuidos de aclaramiento concuerdan con niveles elevados de Creatinina sérica; nuestro estudio no determina el aclaramiento renal, pero sí la creatinina sérica, tomando en consideración que ambos parámetros permiten evaluar el estado de la filtración glomerular. Se encontró la asociación PTH-Creatinina únicamente en el grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes menor a 6 años.



Sánchez y col, concluyen que PTH en hiperparatiroidismo secundario a ERC disminuye mediante la administración de Paricalcitol, la investigación se realizó en 38 pacientes con diagnóstico de ERC de los cuales en el 16% la enfermedad de base fue ND, en sus resultados lograron establecer la correlación entre el descenso de PTH y proteinuria sin cambios en la función renal⁴⁶, en nuestra investigación se buscó establecer la asociación entre elevación de PTH y Microalbuminuria matinal, la cual no se presentó, a diferencia del mencionado estudio la cuantificación de albúmina en nuestra investigación fue en orina matinal y no de 24 horas.

Los resultados estadísticos obtenidos en nuestra investigación difieren de los de estos estudios debido a que las condiciones en las que se realizó fueron diferentes, como el tamaño de la muestra, el tiempo de seguimiento a los pacientes y el tipo de población, para nuestro caso fueron pacientes diabéticos con un periodo de diagnóstico de hasta 10 años en los que se buscó determinar daño renal en estadios tempranos y en las otras investigaciones fueron pacientes con diagnóstico de daño renal secundario a diferentes causas, incluida diabetes.

CONCLUSIONES

- ❖ Los pacientes del grupo control positivo confirman valores que demuestran patología renal, las medias obtenidas fueron 174, 4 pg/ml para PTH, 4 mg/dl para Creatinina y 95 mg/L para Microalbuminuria.
- ❖ Las determinaciones del grupo control negativo demuestran que son pacientes con ausencia de deterioro renal, las medias obtenidas fueron 40,2 pg/ml para PTH, 1 mg/dl para Creatinina y <20 mg/L para Microalbuminuria.
- ❖ Del total de la muestra, 2 pacientes con más de 5 años de diagnóstico presentaron valores incrementados de PTH, Creatinina y Microalbuminuria, por lo que se presume que dichos pacientes pueden tener un deterioro renal marcado, tanto por los parámetros clínicos como por los años de diagnóstico.
- ❖ Uno de los pacientes con menos de 5 años de diagnóstico tuvo valores elevados de PTH y Microalbuminuria y presentó Creatinina en el valor límite referencial lo que permite suponer que se encuentra en estado incipiente de nefropatía, no asociado a los años de diagnóstico pues este pudo ser tardío.
- ❖ La relación de los datos trabajados por duplicado determinada por el Coeficiente de Correlación de Pearson, $r=0,9$ para PTH, $r=0,8$ para Creatinina y $r=1$ para Microalbuminuria, permiten aseverar que los resultados obtenidos son confiables.
- ❖ A pesar que los grupos en que se separó la muestra para el análisis eran estadísticamente comparables ($p>0.05$), existió discrepancia entre ellos en la asociación PTH-Creatinina, puesto que en el grupo 1 (1 a 5 años de diagnóstico) hubo asociación de estas variables ($p<0.05$), y en el grupo 2 (6 a 10 años de diagnóstico) no ocurrió tal relación ($p>0.05$); se descartaron las asociaciones PTH-Microalbuminuria y PTH-Años de

diagnóstico para los dos grupos ($p>0.05$), estos hechos ocurrieron por el tamaño de la muestra y los pocos casos encontrados.

- ❖ En el presente trabajo de investigación no se obtuvo las asociaciones que permitan aseverar que la PTH es un indicador de disminución de la función renal, sin embargo no podemos descartar que su determinación junto con otros parámetros pueden contribuir al diagnóstico precoz de Insuficiencia Renal.

RECOMENDACIONES

Es recomendable realizar este estudio en una muestra piloto que permita estimar la población sobre la que se debe trabajar.

Se sugiere que en estudios futuros se complemente el análisis clínico con la determinación de Proteinuria y el Aclaramiento Renal para evaluar el funcionamiento a nivel glomerular, lo que permitiría tener una idea más precisa de cómo se encuentra el estado renal.

La PTH es una hormona poco determinada y descrita a nivel local que puede tener impacto sobre patologías comunes como en el caso del presente estudio, por lo que se incentiva a que se realicen mayores trabajos investigativos sobre la misma que permitan tener más datos bioquímicos sobre los pacientes que padecen dichas patologías.

BIBLIOGRAFIA

1. Abella, J., (2012) *Control de perfil metabólico en población ambulatoria diabética tipo 2 con enfermedad renal crónica estadio 3*. Tesis de especialidad. Colombia, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna, Universidad Nacional de Colombia
2. Dirección Provincial de Salud del Azuay, (2012) *Consolidado Morbilidad Ambulatoria*. Cuenca-Ecuador
3. Sabán, J. et al., (2012). *Nefropatía Diabética*. Madrid-España, Ediciones Díaz de Santos. Disponible en: <http://books.google.com.ec/books?id=Rdtl0ncO8skC&printsec=frontcover&dq=Nefropat%C3%ADa+diab%C3%A9tica&hl=es&sa=X&ei=VMFRUdq0GfCO0QHejIHIBA&ved=0CC4Q6AEwAA#v=onepage&q=Nefropat%C3%ADa%20diab%C3%A9tica&f=false> [Accesado el 21/03/2013]
4. Martínez, A. et al., (2001). "Tratamiento del paciente diabético con insuficiencia renal" en *Nefrología* [Internet] Vol XXI (3), España, disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P7-E184/P7-E184-S140-A1824.pdf> [Accesado el 21/03/2013]
5. Rodríguez, M., (1995). "Etiopatogenia del hiperparatiroidismo secundario: factores que afectan a la secreción de PTH" en *Nefrología* [Internet] Vol XV (1), España, disponible en: <http://www.revistanefrologia.com/revistas/P7-E119/P7-E119-S140-A2561.pdf> [Accesado el 21/03/2013]
6. Barril, G. et al (2003) "Valoración de parámetros de osteodistrofia en una unidad de prediálisis" en *Nefrología* [Internet] Vol XXIII (2), España, disponible en: <http://revistanefrologia.com/revistas/P7-E204/P7-E204-S140-A2633.pdf> [Accesado el 31/07/2013]
7. Tortora, G. y B. Derrickson, (2006) *Principios de Anatomía y Fisiología*. Décimo primera edición. México, Editorial Médica Panamericana S.A.
8. Lippert, H., (2010) *Anatomía con Orientación Clínica para estudiantes*. Primera edición. España, Marbán Libros



9. Moore, K. et al., (2010) *Anatomía con Orientación Clínica*, Sexta edición. España, Editorial LWW.
10. Hall, J., (2010) *Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica*. Duodécima edición. España, Editorial Gea
11. Brance, Lorena. (2010). "Bioquímica y clínica del Hipo e Hiperparatiroidismo" en *Laboratorio de Biología Ósea y Metabolismo Mineral*, [Internet]. Argentina, disponible en: <http://www.biologiaosea.com.ar/files/seminarios/sem%20PTH.pdf> [Accesado el 24/06/2013]
12. Millares, J. y A. De Leiva, (2001) *Enfermedades del Sistema Endócrino y de la Nutrición*. Primera edición. España, Ediciones Universidad de Salamanca, disponible en: <http://books.google.com.ec/books?id=hla-Sul57wwC&pg=PA6&lpg=PP1&dq=enfermedades+del+sistema+endocri+no+y+de+la+nutricion&hl=es> [Accesado el 24/06/2013]
13. Harrison., (2012) *Principios de Medicina Interna*. Décimo octava edición. USA, Mc Graw-Hill Companies.
14. Harper., (2009) *Harper Bioquímica Ilustrada*. Vigésima octava edición. China, McGraw-Hill Companies.
15. McDonald, M. et al., (2005) *Avery's Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*. Sexta edición. USA, Editorial LWW, disponible en: <http://books.google.com.ec/books?id=DqyS6enAS4sC&printsec=frontcover&dq=Avery's+Neonatology:+Pathophysiology+And+Management+Of+The+Newborn&hl=es&sa=X&ei=sHPOUdTWL4709gT3glHYBg&ved=0CDEQ6AEwAA> [Accesado el 24/06/2013]
16. Brandan, N., (2007). "Regulación Hormonal del Balance Fosfocálcico" en *Universidad Nacional del Nordeste*, [Internet]. Argentina, disponible en: <http://www.uaz.edu.mx/histo/Biologia/FaiUnneAr/Pdf/fosfocalcico.pdf> [Accesado el 20/06/2013]
17. Laguna. J, y E, Piña. (2007) *Bioquímica de Laguna*. Sexta edición. México, El Manual Moderno
18. Perinetti, H., (2005). "Hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: actualización" en *Revista Médica Universitaria* [Internet] Vol I (1), Argentina, disponible en:



- http://bdigital.uncu.edu.ar/objetos_digitales/1238/perinettirmuv1n1.pdf
[Accesado el 27/03/2013]
19. Gensser, F., (2000) *Histología sobre Bases Biomoleculares*. Sexta edición. Argentina, Editorial Médica Ecuatoriana
 20. Torres, A. y R. Zacarías,. (2002) "Nefropatía diabética" en *Revista Hospital General Dr. M Gea Gonzales* [Internet] Vol V (1y2), México, Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2002/gg021-2c.pdf> [Accesado el 28/06/2013]
 21. Henry, J., (2007) *Laboratorio en el Diagnóstico Clínico*. Primera edición. España, Editorial Marban
 22. Pedrero, F., (1994) *Papel del riñón y de la proteína relacionada con la Paratohormona en la Hipercalemia asociada al tumor de Walker 256 en la Rata*. Tesis doctoral. Madrid, Facultad de ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid
 23. Orrego, A., (2004) *Fundamentos de Medicina*. Sexta edición. Colombia, Editorial CIB.
 24. Farreras, P. y C. Rozman, (2010) *Tratado Medicina Interna*. Decimosexta edición. España, Editorial Elsevier.
 25. Harrison (2008), *Principios de Medicina Interna*. Decimoséptima Edición. USA, Editorial Mc Graw-Hill
 26. Ministerio de Salud, (2011), *PROTOCOLOS CLÍNICOS Y TERAPÉUTICOS PARA LA ATENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS NO TRASMISIBLES (diabetes 1, diabetes 2, dislipidemias, hipertensión arterial*. Ecuador, disponible en: http://www.iess.gob.ec/documents/10162/51880/Protocolos_ECNT_01_de_junio_2011_v.pdf [Accesado el 27/06/2013]
 27. Ministerio de Salud., (2006) "*Guía clínica Diabetes Mellitus Tipo 2*" en *Serie Guías Clínicas Minsal* [Internet] Vol XX (1), Chile, disponible en: <http://www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/diabetesGes.pdf> [Accesado el 16/03/2013]
 28. Barceló, A. et al., (2009). "Prevención Diagnóstico y Tratamiento temprano de la Nefropatía Diabética" en *Revista ALAD* [Internet] Vol XVII (3), Argentina, disponible en:



- <http://revistaalad.com.ar/pdfs/0903consenso.pdf> [Accesado el 28/06/2013]
29. Rodríguez, I. et al., (2011). "Características clínicas y bioquímicas de pacientes en prediálisis con respecto a los niveles de 25 hidroxivitamina D" en *Nefrología* [Internet] Vol XXXI (2), España, disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-69952011000200011&script=sci_arttext [Accesado el 31/07/2013]
30. Herrera, S. y A. Álvarez, (1997). "Lesión ósea renal e hiperparatiroidismo secundario" en *Revista Costarricense de Ciencias Médicas* [Internet] Vol XIX (3-4), San José, disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S0253-29481998000300011&script=sci_arttext#2 [Accesado el 31/07/2013]
31. Izaguirre, D. et al., (2010) "Alteraciones del metabolismo mineral en pacientes con enfermedad renal crónica" en *Revista Médica Electrónica de PortalesMedicos.com* [Internet] Vol V (13), España, disponible en <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articles/2337/1/Alteraciones-del-metabolismo-mineral-en-pacientes-con-enfermedad-renal-cronica.html> [Accesado el 31/07/2013]
32. Balcells, A., (2006) *La Clínica y el Laboratorio*. Vigésima edición. España, Elsevier MASSON
33. Álvarez, M., (2006) "Retinopatía diabética" en *Boletín de la Escuela de Medicina* [Internet] Vol 31 (3), Chile, disponible en: <http://escuela.med.puc.cl/publ/boletin/20062/retinopatia.pdf>
34. Pedraza, L. (2009). "Neuropatías Diabéticas formas Clínicas y Diagnóstico" en *Revista Médica* [Internet] Vol XX (5), Chile, disponible en: http://www.clinicalascondes.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2009/5%20sept/14_Dr_Pedraza-14.pdf [Accesado el 07/08/2013]
35. Barbería J (1998). "Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus" en *Anales* [Internet] Vol XXI (1), España, disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol21/suple1/suple8a.html> [Accesado el 28/06/2013]



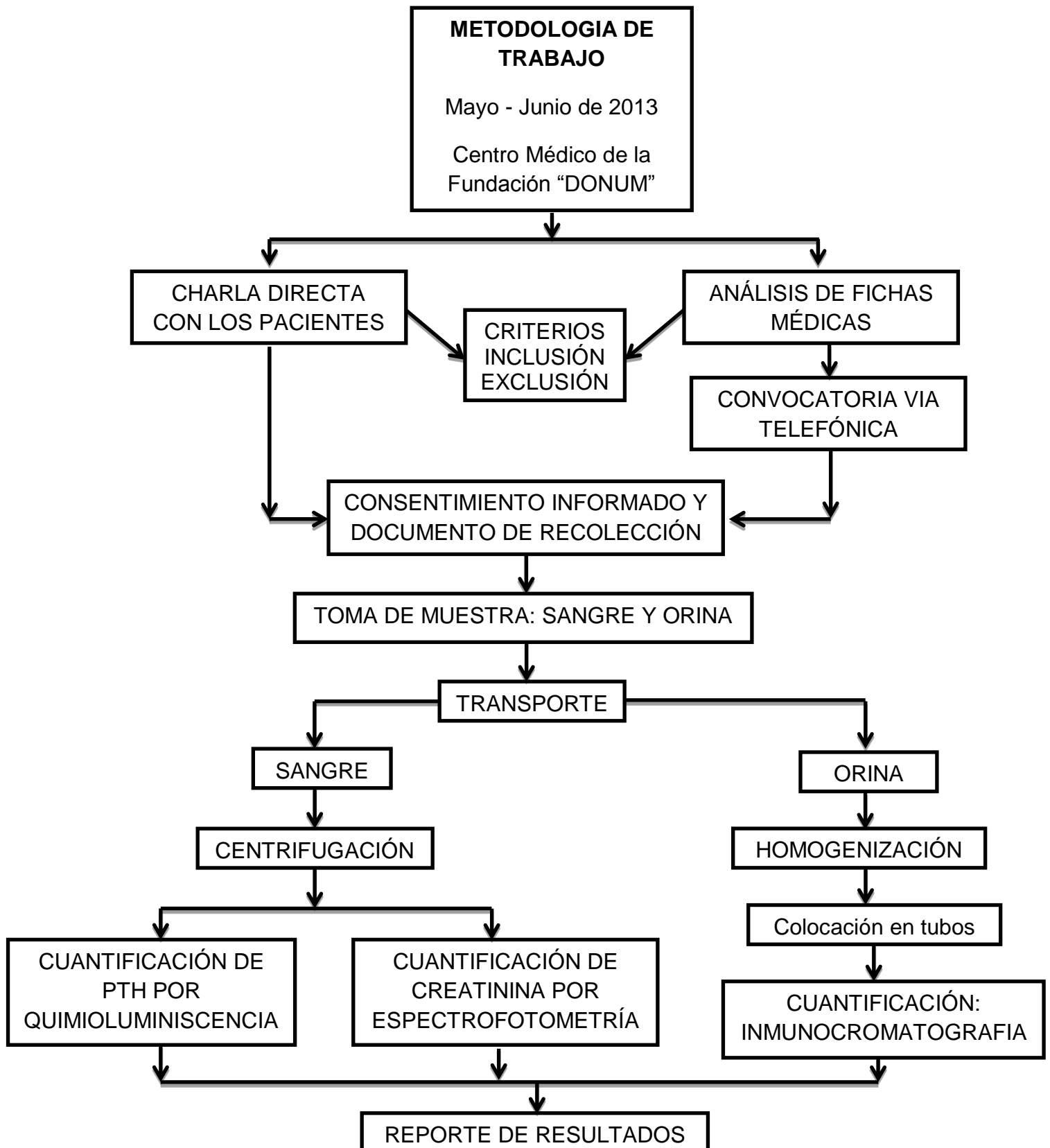
36. Romero, C. et al., (2006) "Hipertensión arterial en la Diabetes Mellitus y Síndrome Metabólico" en *Revista Noticias* [Internet] Uruguay, disponible en:
<http://www.smu.org.uy/publicaciones/noticias/noticias137/consenso.pdf>
[Accesado el 28/06/2013]
37. Siemens Medical Solutions Diagnostics, (2007) *Inmulite PTH Intacta*. USA
38. García, C. et al., (2001). "Quimioluminiscencia: una interesante alternativa para la detección analítica en sistemas de flujo" en *Ars Pharmaceutica* [Internet] Vol 42 (1), España, disponible en:
<http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/217.pdf> [Accesado el 26/03/2013]
39. Mesenguer, S., (2004) *Métodos Quimioluminiscentes en Química Analítica*. Tesis Doctoral. España, Facultad de Química, Departamento de Química Analítica, Universidad de Valencia.
40. Battut, M., (2009) Manual técnico radioisótopo [Internet], disponible en:
<http://tecnicoradioisotopos.blogspot.com/> [Accesado el 07/07/2013]
41. Winer Lab. (2000) *Creatinina*. Argentina.
42. Abril, N. et al., "*Espectrofotometría: Espectros de absorción y cuantificación colorimétrica de biomoléculas*", Universidad de Córdoba, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, disponible en:
http://www.uco.es/dptos/bioquimica-biol-mol/pdfs/08_ESPECTROFOTOMETRÍA.pdf [Accesado el 07/07/2013]
43. Roche. Accu-check. *Micral Test*. España
44. Ballén, V., (2006) *Validación de una técnica inmunocromatográfica para la detección de sangre humana en manchas de interés forense (...)* Tesis de grado. Bogota, Facultad de Ciencias, Programa de Bacteriología, Pontificia Universidad Javeriana. [Accesado el 12/07/2013]
45. Sociedad Española de Nefrología, (2002). "Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España" en *Nefrología* [Internet] Vol 222 (6), España, disponible en:
http://www.senefro.org/modules/webstructure/files/cons2002.pdf?check_idfile=703 [Accesado el 07/07/2013]



46. Sánchez, J. et al., (2013). "Paricalcitol reduce la proteinuria pero no modifica las pérdidas proteicas peritoneales en pacientes en diálisis peritoneal" en *Nefrología* [Internet] Vol XXXIII (1), España, disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0211-69952013000100007&script=sci_arttext [Accesado el 01/08/2013]

ANEXOS

ANEXO 1: Metodología de Trabajo Práctico



ANEXO 2: SOLICITUD CENTRO MÉDICO FUNDACIÓN DONUM



UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
DECANATO

Cuenca, 2 de abril de 2013

Dr. Edison Mogollón C.

DIRECTOR DEL CENTRO MEDICO DONUM

Su despacho

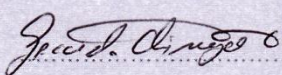
De mi consideración:

Reciba ante todo un cordial saludo. La Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Cuenca agradece su colaboración con la formación académica de sus estudiantes. El motivo de la presente es solicitar la autorización para que los estudiantes egresados: **Burbano Sigüenza Paúl Alfredo** con número de cedula 0104775481 y **Claudia Vanesa Sánchez Correa** con número de cedula 1104494750, realicen su Tesis de grado titulada "**Determinación de Paratohormona y su relación con Creatinina Sérica y Microalbuminuria como indicador de disminución de la función renal en pacientes diabéticos del Centro Médico DONUM**" previa a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico en el establecimiento de su digna dirección.

Los alumnos deben realizar el muestreo en función a la población existente con diagnóstico de Diabetes Mellitus en el Centro Médico.

Reiterándole nuevamente mi agradecimiento y esperando ser atendida favorablemente suscribo de Usted.

Atentamente,



Dra. Msc. Graciela Cherrez

DIRECTORA DE TESIS



Av. 12 de Abril - Ciudadela Universitaria
Telefs: (593 - 07) 405 1000, 405 1120 ext. 2400 / 2401, Fax N°. 2403
Casilla N°. 01.01.168 • www.ucuenca.edu.ec
CUENCA - ECUADOR



UNIVERSIDAD DE CUENCA
desde 1867

ANEXO 3: SOLICITUD HOSPITAL "VICENTE CORRAL MOSCOSO"



UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

DECANATO

Cuenca, 31 de mayo de 2013

Dra. Adriana Moreno, Directora del Hospital General "Vicente Corral Moscoso"

Dr. Gerardo Abad, Líder del Servicio de Clínica

Dra. Lilia Encalada, Médica Tratante del Área Nefrología

Su despacho


De mi consideración:

Reciba ante todo un cordial saludo. La Escuela de Bioquímica y Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad de Cuenca agradece su colaboración con la formación académica de sus estudiantes. El motivo de la presente es solicitar la autorización para que los estudiantes egresados: **Burbano Sigüenza Paúl Alfredo y Sánchez Correa Claudia Vanesa**, realicen su Tesis de grado titulada "**Determinación de Paratohormona y su relación con Creatinina Sérica y Microalbuminuria como indicador de disminución de la función renal en pacientes diabéticos**" previa a la obtención del título de Bioquímico Farmacéutico en el establecimiento de su digna dirección.

Los alumnos deben tomar una muestra de sangre y una de orina a un total de 10 pacientes que presenten Insuficiencia Renal, los cuales servirán como control positivo para el estudio antes expuesto.

Reiterándole nuevamente mi agradecimiento y esperando ser atendida favorablemente suscribo de Usted.

Atentamente,


Dra. Msc. Graciela Cherrez

DIRECTORA DE TESIS



Recibido
31 V 13

Av. 12 de Abril - Ciudadela Universitaria
Telefs: (593 - 07) 405 1000, 405 1120 ext. 2400 / 2401, Fax N° 2403
Casilla N° 01.01.168 • www.ucuenca.edu.ec
CUENCA - ECUADOR



ANEXO 4: REVISIÓN DE FICHAS CLÍNICAS



ANEXO 5: CONSENTIMIENTO INFORMADO



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre, teléfono y dirección de los Analistas:

Paúl Burbano: 0987779438 / Cdla. Nuevo Horizonte (Campo Santana)

Claudia Sánchez: 0984108359 / Tungurahua y Av. Loja (MEMOPAZ)

Lugar donde se realizara el estudio: Laboratorio de Atención al Público de la Universidad de Cuenca

Lea toda la información que se le ofrece en este documento y realice todas las preguntas que necesite al investigador/a, antes de tomar una decisión.

Solicitamos su participación en la Investigación Clínica: “Determinación de Paratohormona y su relación con Creatinina sérica y Microalbuminuria como indicador de disminución de la función renal en pacientes diabéticos”; el mismo que tiene como objetivo encontrar otras pruebas diagnósticas que favorezcan el control y evaluación del estado renal en pacientes que padecen su patología.

Su participación es completamente voluntaria; además usted es libre de retirar su consentimiento para participar en el ensayo en cualquier momento, simplemente deberá notificar al investigador/a su decisión anticipadamente.

Para realizar el ensayo, debemos obtener una muestra de sangre y una de orina, por lo general no se necesita la totalidad del material por lo que la parte no utilizada será desechada. Los posibles riesgos a los que está expuesto se limitan al proceso de la toma de muestra de sangre e incluye leves perforaciones y hematomas.

Los datos de identificación y los resultados obtenidos serán tratados con absoluta confidencialidad y usted tiene derecho a acceder a los mismos el momento que lo desee de manera gratuita.





UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____

DECLARACIÓN DEL PACIENTE:

Yo _____ mayor de edad,
como paciente doy mi consentimiento al Sr.(a)
_____ para que
me sea tomada una muestra de sangre y una muestra de orina con las cuales se
efectuará el procedimiento: **“DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA Y SU
RELACIÓN CON CREATININA SÉRICA Y MICROALBUMINURIA COMO INDICADOR
DE DISMINUCIÓN DE LA FUNCION RENAL EN PACIENTES DIABÉTICOS”**, así
como los procedimientos complementarios que sean necesarios o convenientes durante
la realización de éste, a juicio de los analistas que lo lleven a cabo.

Me han explicado y he comprendido satisfactoriamente la naturaleza y propósito de este
procedimiento. Fueron aclaradas todas mis dudas y tengo conocimiento sobre los
posibles riesgos.

Comprendiendo estas condiciones, doy mi autorización y firmo a continuación.

FIRMA O HUELLA DEL PACIENTE: _____

C.I: _____

FIRMAS DE RESPONSABILIDAD

Paúl Burbano _____ **Claudia Sánchez** _____

ANEXO 6: DOCUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
ESCUELA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA
DOCUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

FECHA: _____

NOMBRE: _____ **EDAD:** _____

GÉNERO: M – F **TELÉFONO:** _____

ENFERMEDAD	
AÑOS DE DIAGNOSTICO	
OTRAS ENFERMEDADES	
SUPLEMENTOS VITAMINICOS	

FECHA DE ANÁLISIS: _____

RESULTADOS DE ANÁLISIS:

PTH: _____ **Creatinina:** _____ **Microalbuminuria:** _____

FIRMA DE RESPONSABILIDAD: _____

ANEXO 7: REPORTE DE RESULTADOS



UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

ESCUELA DE BIOQUIMICA Y FARMACIA

Nombre:

Fecha:

PRUEBAS REALIZADAS:

PARAMETRO	RESULTADO	REFERENCIA
Paratohormona:		11-67pg/ ml
Creatinina:		0.8 – 1.4mg/dL
Microalbuminuria		< 20mg/L

Paul Burbano

Claudia Sánchez

Título del Estudio: “Determinación de Paratohormona y su relación con Creatinina sérica y Microalbuminuria como indicador de disminución de la función renal en pacientes diabéticos”

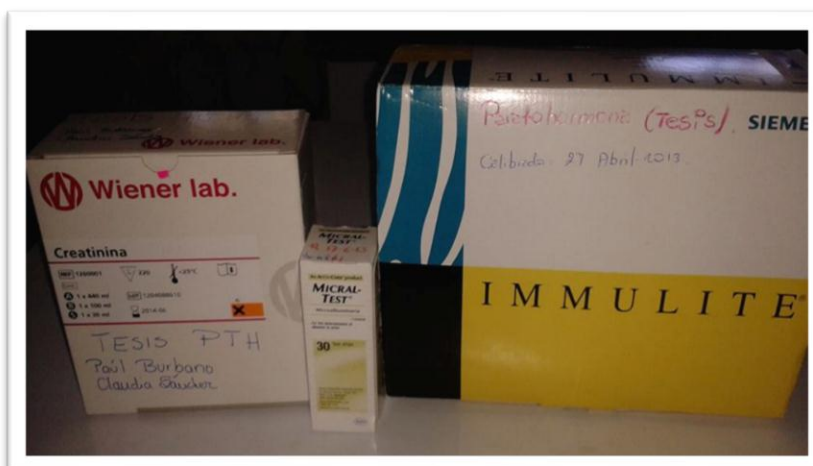
Analistas Paul Burbano- Claudia Sánchez
Universidad de Cuenca

ANEXO 8: TOMA Y RECEPCIÓN DE LAS MUESTRAS



ANEXO 9: MÉTODOS ANALÍTICOS

- REACTIVOS UTILIZADOS

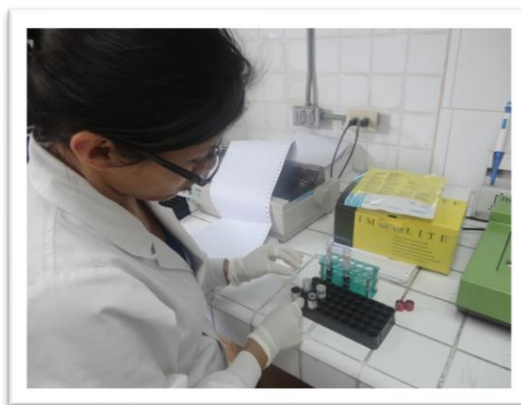


- DETERMINACIÓN DE PARATHORMONA



Calibración del equipo

El equipo fue calibrado antes de realizar el análisis de las muestras. El kit dispone de dos ajustadores liofilizados, un alto y un bajo, de PTH-Intacta humana sintética en una matriz en solución tampón. Cada vial fue reconstituido con 2 ml de agua bidestilada o desionizada y colocado inmediatamente en hielo. Se mezcló suavemente con movimientos giratorios intermitentes. Una vez listos fueron leídos en el equipo generando una curva de calibración interna con un límite superior e inferior, analizados y comparados con el valor referencial de 11-67 pg/ml.³⁷



Procedimiento

Previo al análisis de la muestra se ingresaron los datos del paciente en el software del programa. Las muestras debían ser colocadas en copas descartables en un volumen mínimo de 150 ul, pero para evitar defectos durante la aspiración de la muestra se colocaron 250 ul. Las copas eran colocadas en el carrusel de muestras, en el orden ingresado en la computadora anteriormente, seguidas cada una de una copa de reacción. La muestra era analizada automáticamente por el IMMULITE 1000 luego de 2 ciclos de incubación (18-32°C), es decir 60 minutos. Los resultados eran expuestos en la pantalla del computador según el número de copa que utilizamos.

- **DETERMINACIÓN DE CREATININA**





Procedimiento

Se desproteinizó el suero de la siguiente manera: 0,4 ml de suero se mezclaron con 2 ml de Reactivo A. Reposo por 10 minutos y se centrifugó a 3000 r.p.m. por 5 minutos. En tubos marcados B (Blanco), S (Standard), D y (Desconocido), colocar: ⁴¹

	B	S	D
Desproteinizado	-	-	1,5ml
Standard	-	0,25ml	-
Agua Destilada	0,5ml	0,25ml	-
Reactivo A	1ml	1ml	-
Reactivo B	0,25ml	0,25ml	0,25ml
VOL TOTAL	1,75ml	1,75ml	1,75ml

Tabla 2.1 Esquema de pipeteo para determinar Creatinina sérica

Se mezcló e incubó 20 minutos a temperatura ambiente. La lectura se realizó en espectrofotómetro a 510 nm, llevando a cero el aparato con agua destilada. El color de la reacción es estable durante 10 minutos. El Blanco y el Standard pueden leerse hasta los 60 minutos. ⁴¹

Las lecturas S y D fueron corregidas restándoles el Blanco (B). ⁴¹

La concentración de creatinina en la muestra se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Creatinina en suero (mg/l)} = Ds * f$$

$$f = \frac{20 \text{ mg/l}}{S}$$

- **DETERMINACIÓN DE MICROALBUMINURIA**



Procedimiento

- Se introdujo verticalmente la tira reactiva en la orina hasta que el nivel de líquido se encuentre entre las dos barras negras, transcurridos 5 segundos se extrajo la tira reactiva y se colocó horizontalmente sobre el recipiente.
- Después de un minuto, se comparó el color de la zona de reacción con la escala cromática indicada en la etiqueta del tubo de tiras reactivas.
- Es posible sobrepasar el tiempo de lectura hasta 5 minutos, dado que el color permanece estable durante ese tiempo. ⁴³